

**Synthesen in der
2-Aza-bicyclo-[0.3.3.]-octan-Reihe**

Georg Rödl

SYNTHESEN IN DER
2-AZA-BICYCLO-[0.3.3.] -OCTAN REIHE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwigs-Maximilians-Universität

München



vorgelegt

von

Georg Rödl

aus

München

Oktober 1958

Berichterstatter: 1. Prof. Dr. A. Bertho
2. Prof. Dr. R. Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung: **25. FEB** 1959

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Februar 1955 bis Juni 1956 und vom September 1957 bis Februar 1958 im chemischen Laboratorium der Universität München auf Vorschlag und unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. A. Bertho ausgeführt.

Es ist mir ein Bedürfnis, an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer für das wohlwollende Interesse und die freundliche Unterstützung herzlich zu danken, die er mir und meiner Arbeit stets entgegengebracht hat.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einführung und Themastellung	1
Theoretischer Teil	
A. Synthesen des 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.]-octan-Systems	3
Sterische Betrachtung der einfachen und kondensierten Fünfringe ...	4
I. Synthesen der Lactame vom Typus der 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octane	7
1. Die Umwandlung von γ -Oxo-säuren in Lactame	7
a. Reaktionen zwischen γ -Oxo-säuren und Ammoniak oder primären Aminen unter gleichzeitiger Reduktion	7
b. Umsetzung der 2-Oxo-cyclopentan-1-essigsäure mit primä- ren Aminen und Ammoniak unter gleichzeitiger Reduktion	8
2. Die Umwandlung von Lactonen in Lactame	12
a. Reaktionen zwischen Lactonen und Ammoniak oder primären Aminen	12
b. Austausch des Ringsauerstoffs im cis-2-Hydroxy-cyclopentan- 1-essigsäurelacton durch primäre Amine	13
α . Unter Anwendung halogenwasserstoffsaurer Salze	13
β . Unter Anwendung von Druck ohne Zusatz von Säuren. .	19
γ . Unter Anwendung von Druck und mit Formamid als Lösungsmittel	21
3. Die Cyclisierung von γ -Hydroxy-säureamiden zu Lactamen .	22
a. γ -Hydroxy-säureamide als Zwischenstufen der Lactam- bildung	22
b. Darstellung der 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essig- säureamide	23
c. Umsetzungen der 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essig- säureamide	23
II. Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid	24
a. Reduktion der 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octane zu 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.]-octanen	25
b. Reduktion der Cyclopenten(1)-1-essigsäureamide zu N-Äthylcyclopenten(1)-aminen	26
B. Festlegung der Konstitution der Verbindungen	26
I. Ultrarot-Spektren	27
II. Ultraviolett-Spektren	29
III. Chemische Methoden	32
C. Zusammenfassung	34

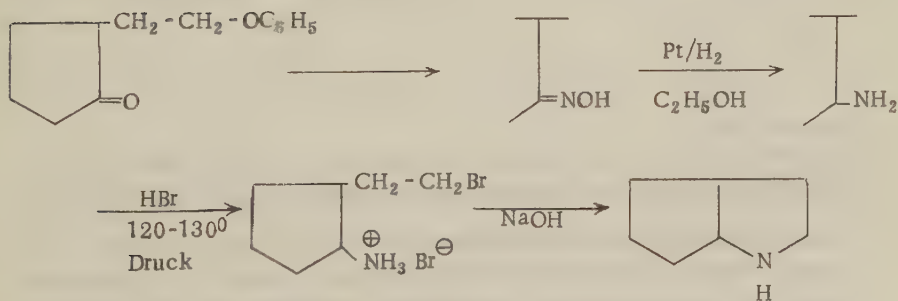
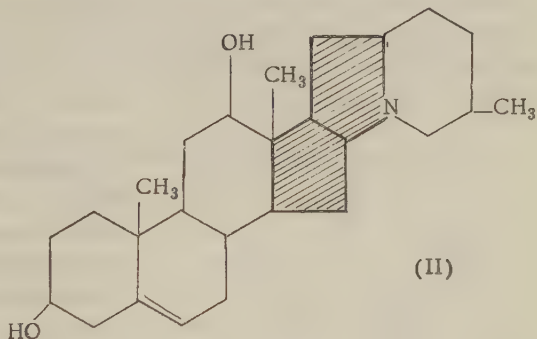
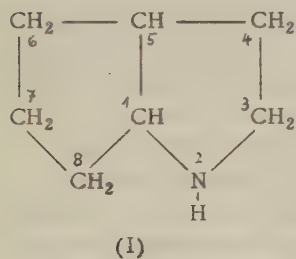
Praktischer Teil

Beschreibung der Apparatur für die Mikrodestillationen	37
A. Synthesen der 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octane	38
I. Umsetzungen der 2-Oxo-cyclopentan-1-essigsäure	
a. Mit primären aromatischen Aminen	
2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan	38
Cyclopenten(1)-1-essigsäureanilid	39
2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan	39
2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-benzylamid	40
Verbindung $C_{23}H_{30}N_2O_2$	40
b. Mit primären aliphatischen Aminen und Ammoniak	
2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan	41
2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan	41
Verbindung $C_{14}H_{20}O_5$	42
II. Umsetzungen des 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäurelactons	
1. Mit primären Aminen und deren halogenwasserstoffsäuren Salzen	43
a. Mit aromatischen Aminen	
Cyclopenten(1)-1-essigsäureanilid	43
2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan	44
Verbindung $C_{13}H_{20}N_2O_3$	45
Cyclopenten(1)-1-essigsäure-benzylamid	45
2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan	46
2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-benzylamid	46
Cyclopenten(1)-1-essigsäure-o-toluidid	47
Cyclopenten(1)-1-essigsäure-p-toluidid	47
Cyclopenten(1)-1-essigsäure-p-xylylidid	47
b. Mit aliphatischen Aminen	
Cyclopenten(1)-1-essigsäure-stearylamid	48
(Prüfung mit Brom auf Doppelbindungen)	49
Verbindungen $C_{19}H_{21}NO_2$ und $C_{17}H_{19}NO_2$	49
2. Mit primären Aminen und Ammoniak unter Anwendung von Druck ohne Zusatz von Säuren	50
a. Mit aromatischen Aminen	
Verbindung $C_{13}H_{13}NO$	50
2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan	50
Cyclopenten(1)-1-essigsäureanilid	50
2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-benzylamid	50

b. Mit aliphatischen Aminen und Ammoniak	
2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan	51
Verbindung $C_{15}H_{23}NO_3$	52
Pikrate Fp. 185 ⁰ und Fp. 166 ⁰	54
2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan	55
2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäureamid	55
3. Mit Ammoniak unter Druck und mit Formamid als	
Lösungsmittel	56
2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan	56
III. Umsetzung der 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäureamide	56
1. Darstellung des	
2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-benzylamids	56
2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäureamids	57
2. Umsetzung zum	
2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan	58
Cyclopenten(1)-1-essigsäure-benzylamid	58
2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan	59
B. Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid	59
1. Zu 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.] -octanen	
2-Phenyl-2-aza-bicyclo-[0.3.3.] -octan	59
2-Benzyl-2-aza-bicyclo-[0.3.3.] -octan	60
2-Methyl-2-aza-bicyclo-[0.3.3.] -octan	60
2-Aza-bicyclo-[0.3.3.] -octan	61
Jodmethylat des 2-Methyl-2-aza-bicyclo-[0.3.3.] -octans	
aus 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.] -octan	62
2. Zu β -Cyclopenten(1)-N-äthyl-aminen	
β -Cyclopenten(1)-N-äthyl-anilin	63
β -Cyclopenten(1)-N-äthyl-benzylamin	63
β -Cyclopenten(1)-N-äthyl- ω -n-stearylamin	64
Hydrierung des 9-Methyl- $\Delta^{4,5}$ -cyclopenteno-homo-carbo-	
styrils zum 9-Methyl-4.5-cyclopentano-homo-carbostyryl	
mit Pt/H ₂	64
C. Literaturverzeichnis	65

A. Einführung und Themastellung

Kurz nachdem V.PRELOG u. S.SZPILFOGEL¹⁾, sowie A.ROTHEN u. L.C. CRAIG²⁾ für einige Solanum- und Veratrubasen Formeln vorgeschlagen hatten, in welchen das bicyclische Gerüst des 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.]-octans (I) vorkommt, beschrieben V.PRELOG u. S.SZPILFOGEL³⁾ die Synthese dieser Verbindung (siehe Reaktionsschema A). Beim 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.]-octan sind zwei diastereomere racemische Formen zu erwarten. Die Zuordnung des PRELOG'schen Razemats war wegen widersprechender Befunde PRELOG selbst nicht möglich.



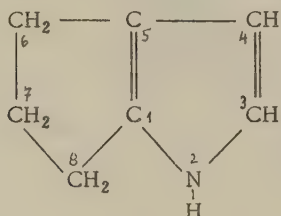
Die Formelvorschläge entsprachen bei den Solanumalkaloiden restlos, bei den Veratrumalkaloiden wenigstens zum Teil, den tatsächlichen Verhältnissen. Als wichtigste Vertreter seien hier Solanidin, Demissidin, Rubijervin (II) und Iso-rubijervin genannt.

Unser Interesse an dem erwähnten Bicyclus ging von der ursprünglich von A.BERTHO⁶⁶⁾ vertretenen Coessinformel aus, in der das System ebenfalls ange-

nommen wurde. Jene Conessinformel ist jedoch inzwischen überholt. Es interessieren uns vor allem einfache allgemeine Bildungsweisen in der 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.]-octan Reihe im Gegensatz zu dem speziellen Verfahren von PRELOG⁺).

Das bicyclische System (I), für dessen Bezeichnung verschiedene Nomenklaturvorschläge zur Verfügung stehen, wird im folgenden immer als 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.]-octan bezeichnet, wobei die Zahlen in der eckigen Klammer in aufsteigender Reihenfolge die Anzahl der Ringglieder zwischen den Verzweigungspunkten angeben⁺⁺). Auch die Bezeichnung Cyclopentano-2,3-pyrrolidin⁺⁺⁺), die PRELOG bevorzugt, und 2,3-Trimethylen-pyrrolidin wäre angebracht.

Es liegt nahe, gleichzeitig auch Synthesemöglichkeiten für Dehydroverbindungen des Systems (I) zu erkunden. Hier interessieren Verbindungen des Typus (III), des 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.]- $\Delta^{3.4}$ - $\Delta^{1.5}$ -octadiens oder Cyclopenteno-4,5-pyrrols⁺⁺⁺), als Pyrrolerivate ganz besonders. Verbindungen dieser Art, in



(III)

Form von am Pyrrolring substituierten Cyclopenteno-4,5-pyrrolen, wurden zuerst von A.TREIBS u. D.DINELLI⁴⁾ in allerdings ganz geringer Ausbeute dargestellt. Der Grundkörper selbst ist noch nicht bekannt. Letztere Untersuchungen waren Gegenstand meiner Diplomarbeit und finden hier keine Erwähnung mehr.

⁺) Nach Fertigstellung der Arbeit ist über den Bicyclus (I) noch eine Veröffentlichung englischer Autoren bekannt geworden (siehe Seite 6 u. 25).

⁺⁺) Diese Wahl erfolgte nach Rücksprache mit Hr.Prof.F.RICHTER. Man vermeidet dabei die zahlreichen „Hydro“ Präfixe, die nicht zu umgehen sind, wenn man vom Ringindex Nr. 644 ausgeht, wo die am stärksten dehydrierte Form Cyclopenta-b-pyrrol  als Grundlage der Bezeichnung dient.

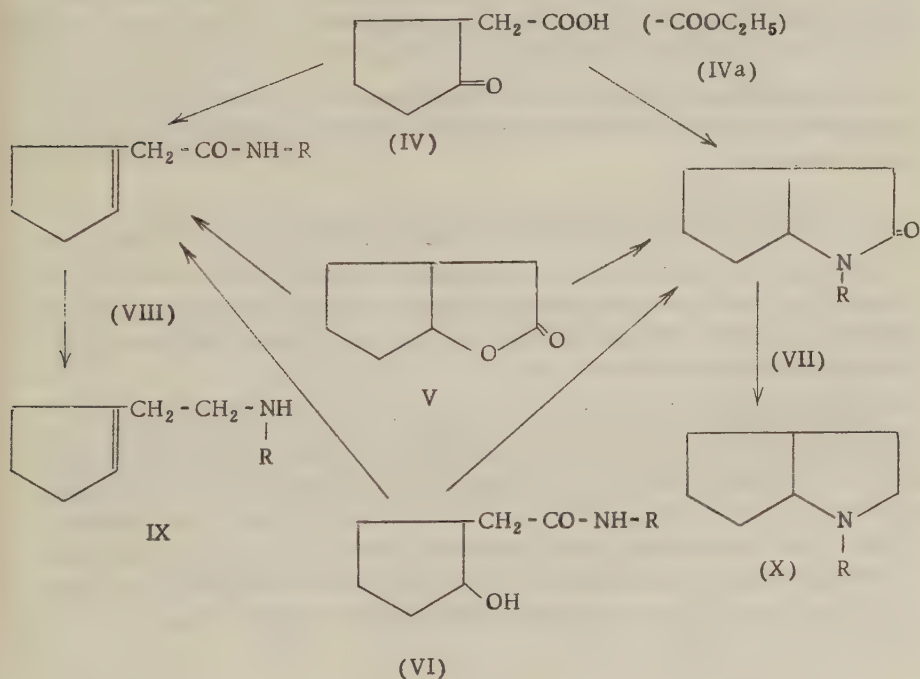
⁺⁺⁺) Hier ist eine andere Bezifferung angebracht, da nicht das Bicyclo-octan als solches, sondern das substituierte Pyrrolidin (bzw. Pyrrol) als Grundlage der Benennung dient und hier die Zählweise am Stickstoff begonnen wird.

Theoretischer Teil

A. Synthesen des 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.] -octan-Systems

Dieser Abschnitt soll einen kurzen Überblick über die in dieser Arbeit angewandten Methoden geben.

Es war ein naheliegender Gedanke, die 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.] -octane (X) über die Stufe der entsprechenden Oxo-Produkte, der 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octane (VII) durch Reduktion zu gewinnen. Dieser Weg erwies sich durchaus als gangbar. Diese Lactame (VII) waren wiederum auf drei verschiedenen Wegen zugänglich. Allen drei Methoden gemeinsam sind Ringschluss- bzw. Austauschreaktionen im hetrocyclischen Ring, während der Cyclopentanring bereits vorgebildet ist.



R = Aryl, Aralkyl, Alkyl, H.
(ohne Nebenprodukte)

Zunächst lassen sich die Lactame (VII) durch reduzierende Cyclisierung von 2-Oxo-cyclopentan-1-essigsäure (IV) oder deren Ester (IVa) unter gleichzeitiger

Einwirkung von primären Aminen oder Ammoniak erhalten. Reduktion und Ringschluss werden mit Raney-Nickel/Wasserstoff unter Druck im Autoklaven bewirkt.

Zweitens können die Pyrrolidone (VII) durch Austausch des Ringsauerstoffs im 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäurelacton (V) durch primäre Stickstoffbasen und Ammoniak gewonnen werden. Drei methodische Varianten dieses Austausches wurden aufgefunden.

Schliesslich war eine dritte Möglichkeit realisierbar, wonach die Lactame (VII) auch durch Cyclisierung der entsprechenden, bereits die Stickstoffbase tragenden 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-amide (VI) unter Wasserabspaltung dargestellt werden können. Diese Amide waren nach zwei verschiedenen Methoden zugänglich.

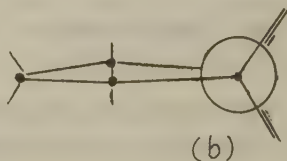
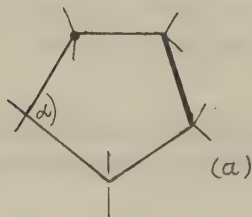
In all den besprochenen Fällen ebenfalls entstehende Verbindungen vom Typ des Cyclopenten(1)-1-essigsäure-amids (VIII), wiesen einen einfachen neuen Weg zur Darstellung dieser ungesättigten Verbindungen. Sie konnten aber — auch in ihrer reduzierten Form als Amine (IX) — nicht mehr cyclisiert werden.

Die Konstitution aller dargestellten Substanzen wird, soweit sie nicht ganz klar aus den Reaktionen hervorgeht, in einem besonderen Kapitel behandelt (siehe Seite 26).

Sterische Betrachtung der einfachen und kondensierten Fünfringe

Viele in dieser Arbeit aufgeführten Reaktionen gehen vom substituierten Cyclopentan aus. Um die Möglichkeiten des Ablaufs dieser Umsetzungen besser beurteilen zu können, ist eine Betrachtung der sterischen Verhältnisse des Cyclopentanrings von grossem Vorteil.

Bekanntlich ist der Cyclopentanring nahezu eben gebaut, lediglich ein C Atom ragt etwas aus der Ebene heraus. Der Ring hat praktisch keine Baeyerspannung, da die Valenzwinkel (α) zwischen den Ringkohlenstoffen 108° betragen und somit die Abweichung vom Winkel $109^\circ 28'$, welcher das Tetraedermodell aufweist, bedeutungslos ist. Die Pitzerspannung indes ist nicht unbeträchtlich. Die Wasserstoffatome oder sonstige Substituenten befinden sich nämlich in Atom-Atom Gruppierung (a), was conformativ ungünstigen Stellungen entspricht.

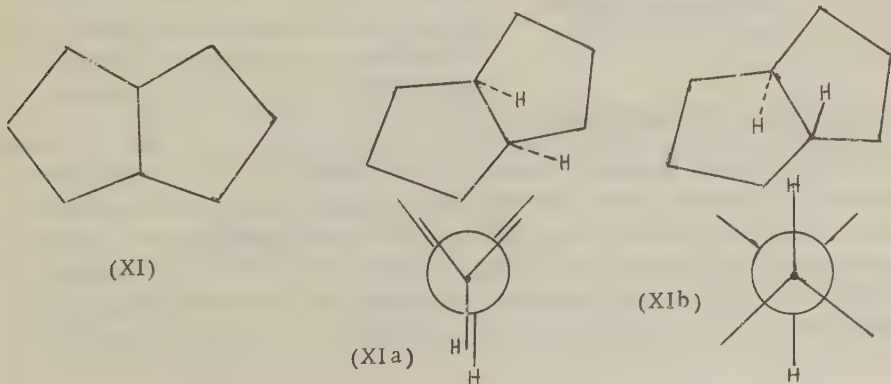


In Anwendung der NEWMANschen Schreibweise, die hier naturgemäss einige Schwierigkeiten bietet, aber im folgenden manche Zusammenhänge besser erklärt, lässt sich der Cyclopentanring solcherart formulieren, dass man Formel (a) in Richtung der stark ausgezeichneten Bindungsachse betrachtet; das benachbarte markierte C Atom soll dann dasjenige sein, das gerade aus der Ebene herausragt (Formel b).

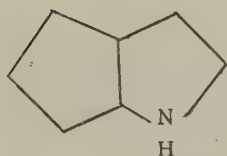
Das Kohlenstoffgerüst ist verhältnismässig starr, so dass seine Valenzrichtungen damit auch bis zu einem gewissen Ausmass festgelegt sind. Diese an sich nicht grosse Beweglichkeit kann jedoch bei höherer Temperatur so weit gesteigert werden, dass sich Substituenten am benachbarten Kohlenstoffatom — namentlich dann, wenn sie sich durch einen räumlichen oder polaren Effekt abstossen — bis zu einer diaxialen Lage drehen können; diese Tatsache gewinnt bei Eliminierungsreaktionen besondere Bedeutung.

Eine Betrachtung der sterischen Verhältnisse bicyclischer Fünfringsysteme und zwar zunächst des gut durchforschten Grundkohlenwasserstoffgerüsts, des Bicyclo-[0.3.3.] -octans (XI), ist im Hinblick auf die in dieser Arbeit zu untersuchenden 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.] -octane durchaus sinnvoll, da nach Angaben von E. MÜLLER⁵⁾ in fast allen bis jetzt untersuchten Fällen die sterische Gleichwertigkeit der -NH- und der -CH₂-Gruppe erwiesen ist.

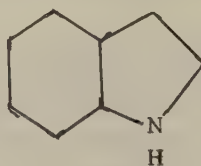
Das gesättigte System des unsubstituierten Bicyclo-[0.3.3.] -octans (XI) existiert wie das homologe Dekalin bekanntlich in zwei geometrisch isomeren Formen: einer cis-verknüpften gewinkelten (XIa) und einer trans-verknüpften gedrehten (XIb). Der erste dahingehende experimentelle Hinweis stammt von G. SCHRÖTER⁶⁾. Später sind beide Formen von J. W. BARRETT u. R. P. LINSTEAD⁷⁾ isoliert und exakt bestimmt worden. Die Verbrennungswärme des trans-Bicyclo-[0.3.3.] -octans (XIb) ist — im Gegensatz zu den Verhältnissen beim Dekalin (H. D. ORLOFF)⁸⁾ — um 6 Kcal höher als die der cis-Verbindung, wie durch A. C. COPE, W. R. SCHMITZ u. R. D. BRAUN⁹⁾ gezeigt wird. Die trans-Verbindung ist die energiereichere und damit die instabilere. Beide Formen sind nicht spaltbar (loc. cit. 7).



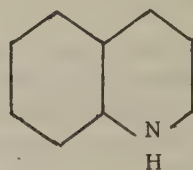
Geht man nun einen Schritt weiter und betrachtet die Verhältnisse des in dieser Arbeit als Grundkörper dargestellten 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.]-octans(I) und seiner N-substituierten Derivate, so lassen sich neben dem im vorigen Abschnitt Gesagten noch weitere Vergleichsmöglichkeiten heranziehen.



(I)



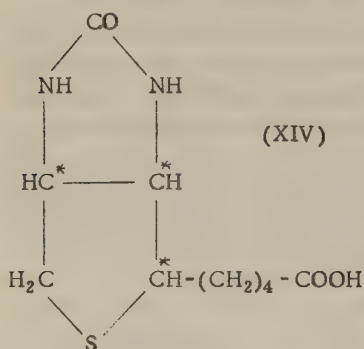
(XII)



(XIII)

Bicyclische Systeme von der Art des Octahydro-indols (XII) und des Decahydro-chinolins (XIII) existieren bekanntlich in cis- und trans-Formen, wenngleich im Fall des perhydrierten Indols die diesbezüglichen Angaben sehr spärlich sind (B. BAILEY, R.D. HAWORTH u. J. McKENNA¹¹⁾).

Auch im System des Biotins (XIV) müssen wegen der Anwesenheit noch eines dritten asymmetrischen C-Atoms insgesamt acht stereoisomere Formen bzw.



(XIV)

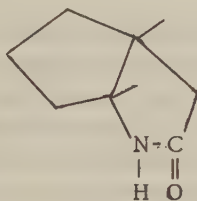
zwei cis- und zwei trans-Racemate auftreten. Alle vier Racemate sind bekannt geworden. (Zusammenfassung: R.C. ELDERFIELD¹⁰⁾; E. JU-HWA CHU¹²⁾). Hier sind also die beiden Fünfringe ebenfalls cis- und trans-verknüpft. Jedoch kann das Beispiel mit drei Heteroatomen nur mit geringem Wert zum Vergleich herangezogen werden.

Bei dem in der Natur vorkommenden Alkaloid Rubijervin (Formel II, Seite 1) findet sich cis-Verknüpfung der beiden Fünfringe (S. W. PELLETIER u. D. M. LOCKE¹³⁾).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass theoretisch beim unsubstituierten und beim substituierten 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.]-octan eine cis- und eine trans-Form – jeweils als Racemat – bzw. vier optisch aktive Formen auftreten müssten. Experimentelle Hinweise in dieser Richtung wurden bei V. PRELOG u. S. SZPILFOGEL³⁾ (siehe Seite 1) und neuerdings – allerdings erst nach Fertigstellung dieser Arbeit – bei H. BOOTH, F.E. KING, J. PARNIK und R.L. WHITEHEAD¹⁴⁾

angetroffen. Letztere isolierten das cis- und trans 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.]-octan in zwei verschiedenen vielstufigen Synthesegängen, die speziell nur auf dieses Ziel gerichtet waren. Die einzelnen Methoden waren andere als die hier beschriebenen.

Für die Konfiguration der cyclischen Säureamidgruppe im 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.]-octan kommt, da ein Fünfringsystem, also der Fall des Pyrrolidons, vorliegt, nur die cis-Konfiguration in Frage, wie dies auch aus den Arbeiten von R.HUISGEN u. H.WALZ¹⁵⁾ bekannt ist.

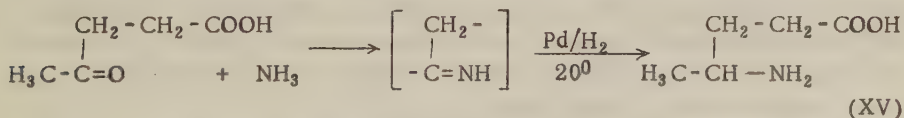


1. Synthesen der Lactame vom Typus der 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octane

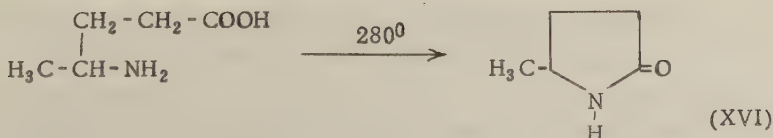
1. Die Umwandlung von γ -Oxo-säuren in Lactame

a. Reaktionen zwischen γ -Oxo-säuren und Ammoniak oder primären Aminen unter gleichzeitiger Reduktion

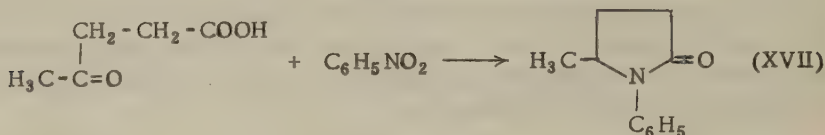
Das klassische Beispiel für Umsetzungen dieser Art stammt von F.KNOOP u. H.OESTERLIN¹⁶⁾. Sie reduzierten ein Gemisch von Lävulinsäure und Ammoniak in alkoholischer Lösung mit Palladium-schwarz/Wasserstoff bei Zimmertemperatur ohne Druck und erhielten in 30proz. Ausbeute γ -Aminovaleriansäure (XV). Die Reaktion erfolgt dabei voraussichtlich über die γ -Imino-valeriansäure.



Es tritt aber dabei kein Ringschluss ein. Erst das Erhitzen der γ -Aminovaleriansäure auf 280⁰ lässt 5-Methyl-pyrrolidon(2) (XVI) entstehen (J.TAFEL¹⁷⁾).



Über eine Umsetzung, bei der in einer einzigen Reaktionsstufe das Pyrrolidon entsteht, berichtet zum ersten Male B. EMMERT¹⁸⁾. Dabei wird ein Gemisch von Lävulinsäure und Nitrobenzol elektrolytisch bei Zimmertemperatur reduziert. Es bildet sich in mässiger Ausbeute 1-Phenyl-5-methyl-pyrrolidon(2) (XVII).



Die Reaktion wurde verbessert durch Arbeiten der Firma HOFFMANN-LA ROCHE¹⁹⁾; ein günstigerer Verlauf wird hier durch Anwendung von Druck, höherer Temperatur und Raney-Nickel als Katalysator erreicht. Im einschlägigen Patent ist angeführt, dass wässrige oder alkoholische Lösungen von aliphatischen oder aromatischen γ -Oxo-säuren oder auch deren Ester in Gegenwart von Ammoniak oder auch primären Aminen mit Raney-Nickel/Wasserstoff im Autoklaven bei höherer Temperatur in einer Stufe zu den entsprechenden Pyrrolidonen reagieren. Die Ausbeuten werden dabei durchaus als gut angegeben. In einem ausführlich beschriebenen Beispiel wurde eine Mischung von Lävulinsäure und Methylamin unter gleichzeitiger katalytischer Hydrierung mit Raney-Nickel/Wasserstoff im Autoklaven bei 100° in das 1,5-Dimethyl-pyrrolidon(2) übergeführt. Der Ausgangswasserstoffdruck beträgt dabei 60 at.

R. FRANK u. W. R. SCHMITZ²⁰⁾ bezogen sich später auf diese Reaktion, steigerten aber den Wasserstoffanfangsdruck beim Umsatz von Lävulinsäure mit Methylamin in Wasser als Lösungsmittel und mit Raney-Nickel als Katalysator bei 450° bis zu 900 at. Die Ausbeute wurde dabei merklich verbessert.

Im speziellen Fall des Umsatzes von Lävulinsäure mit Ammoniak zu 5-Methyl-pyrrolidon(2) wird die Reaktion zum Zwecke der Gewinnung von Methylpolyvinyl-pyrrolidonen auch von Y. HACHIYAMA u. I. HAYASHI²¹⁾ eingehend untersucht. Diese fanden, dass bei einem Molverhältnis von Säure zu Ammoniak wie 2:8 in wässriger Lösung und bei einer Temperatur von 160° die höchste Ausbeute — nämlich 90% — erreicht wird.

Einen allgemeinen Überblick über das Gesamtgebiet bietet ein Sammelreferat von W. S. EMERSON²²⁾.

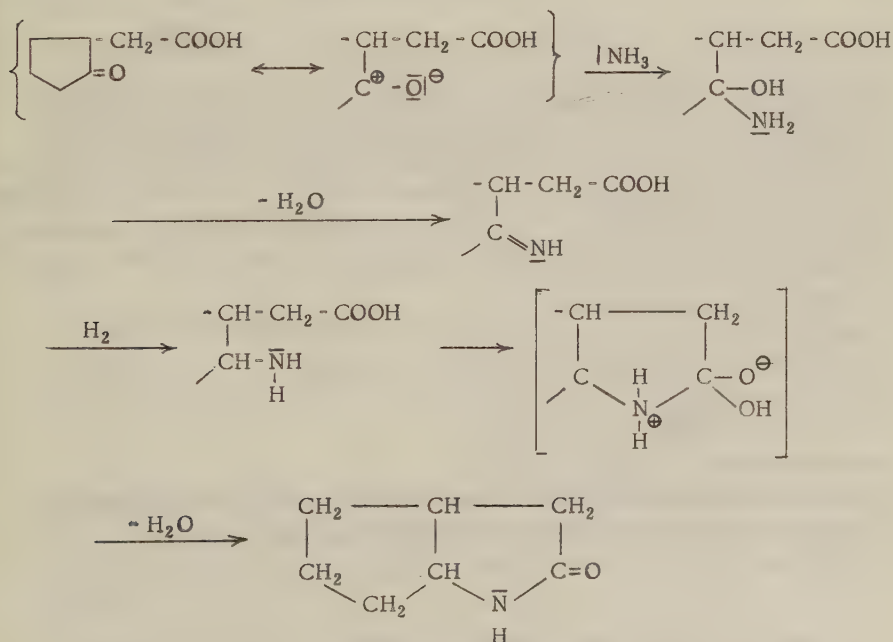
b. Umsetzung der 2-Oxo-cyclopentan-1-essigsäure mit primären Aminen und Ammoniak unter gleichzeitiger Reduktion

Für die eigenen Arbeiten konnten die im vorigen Abschnitt erwähnten und bekannt gewordenen Reaktionen nur als prinzipielle Grundlage dienen. Wegen der besonderen Eigenschaften der Endprodukte wurden die obigen Methoden in

abgewandelter Form angewendet.

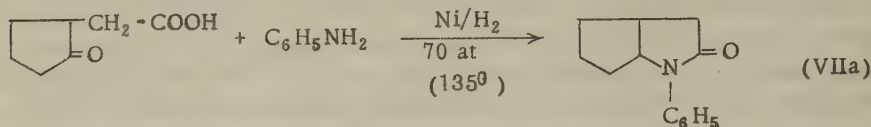
Um zu dem erwünschten Bicyclus zu kommen, kam als Ausgangsmaterial nur die 2-Oxo-cyclopentan-1-essigsäure in Frage. Diese Oxo-säure wurde nach R.P. LINSTEDT u. E.M. MEADE ²³⁾ über die Stufe der Cyclopentanon-carbonsäure dargestellt. In den Cyclisierungsversuchen wurden allen Ansätzen frisch vorbereitetes Raney-Nickel als Katalysator zugesetzt. Um die primär entstehenden offenen Verbindungen in einer Stufe sofort zu cyclisieren, wurde in jedem Falle im Schüttel-autoklaven bei Anfangswasserstoffdrucken von 70-110 at gearbeitet.

Die Reaktion der Oxo-säure mit Ammoniak oder primären Aminen verläuft wahrscheinlich über das Aminocarbonol, das unter Wasserabspaltung die Imido-säure bildet. Diese Zwischenstufe stellen unter anderem auch F.KNOOP u. H. OESTERLIN (siehe Seite 7) fest. Da die leichte Hydrierbarkeit dieses Verbindungstyps ja bekannt ist, würde bei diesem Zwischenprodukt also die katalytische Hydrierung einsetzen. Bei der Ringbildung selbst wäre dann an eine nucleophile Reaktion des Stickstoffs mit der Carbonylgruppe der Säure und nachfolgender Wasserabspaltung zu denken.



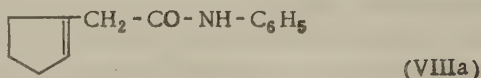
Bei den Versuchen mit aromatischen primären Aminen wurde zunächst die Säure mit Anilin in verschiedenen Molverhältnissen im Autoklaven mit dem Katalysator umgesetzt. Als Lösungsmittel bewährte sich Alkohol besser als Wasser.

Das Reaktionsgemisch nahm unter einem Wasserstoffanfangsdruck von 70 at. nur langsam Wasserstoff auf. Es resultierte das gewünschte 2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan $C_{13}H_{15}NO$ (VIIa) in einer Ausbeute von 34% d.Th.

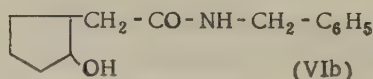
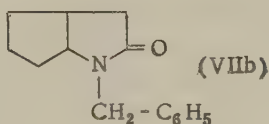


Das Reaktionsprodukt konnte direkt durch fraktionierte Destillation in der Apparatur nach E.KRELL ²⁴⁾ (siehe Seite 37) als ein farbloses, im Eisschrank erstarrendes Öl gewonnen werden.

In einer geringen Ausbeute entstand ein zweites Produkt mit einem Schmp. von 98°. Es handelt sich dabei um das isomere Cyclopenten(1)-1-essigsäure-anilid $C_{13}H_{15}NO$ (VIIIa) ⁺



Ebenfalls bei einem Anfangswasserstoffdruck von 70 at wurde die Säure mit Benzylamin zu 62% d.Th. in 2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan $C_{14}H_{17}NO$ (VIIb) übergeführt. Als Nebenprodukt entstand in einer Ausbeute von 11% ein farbloses zähes Öl von der Summenformel $C_{23}H_{30}N_2O_2$ (XXII), das nicht näher definiert werden konnte. Zu 14% d.Th. wurde das offenkettige Säureamid, das 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-benzylamid $C_{14}H_{19}NO_2$ (VIb) isoliert.



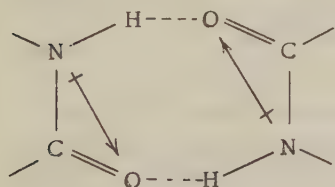
⁺) Bei höheren Wasserstoffdrücken während der Reaktion (bis 100 at.) konnte die Bildung dieser Verbindung jedoch nicht mehr beobachtet werden.

Am günstigsten gestaltete sich die Reaktion der 2-Oxo-cyclopentan-1-essigsäure mit Methylamin, sowohl hinsichtlich der Ausbeute als auch der Reaktionsfreudigkeit. Das Molverhältnis Säure zu Base wurde wie 1 : 2.5 gewählt und der Anfangsdruck des Wasserstoffs auf 95 at. erhöht; am besten war Wasser als Reaktionsmedium geeignet. Die Wasserstoffaufnahme beginnt bereits bei 50⁰ und wird bei weiterer Steigerung bis 100⁰ sehr rasch. Nach 30 Minuten war die Reaktion beendet.

Erst sorgfältige fraktionierte Destillation ermöglichte eine Abtrennung von Nebenprodukten, vor allem Säureanhydriden, wie aus Ultrarot-Spektren hervorgeht. Das 2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octan C₈H₁₁NO (VIIC) resultierte als farblose Flüssigkeit. Die Ausbeute betrug nach der zweiten Destillation 74% d.Th.

Schliesslich wurde auch die Oxo-säure mit einer bei -10⁰ gesättigten wässrigen Ammoniak-Lösung wie oben umgesetzt, um den Grundkörper dieser Verbindungsklasse darzustellen. Die Wasserstoffaufnahme beginnt jedoch erst bei 100⁰ und ist auch hier noch sehr langsam. Bei 150⁰ war die Wasserstoffaufnahme ausreichend schnell.

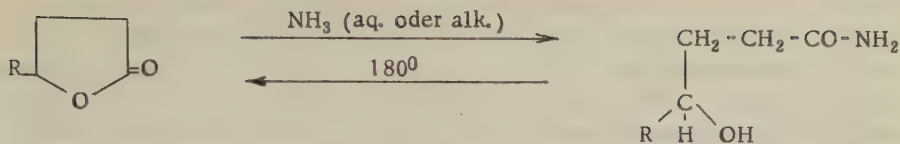
Die Destillation ergab das 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octan C₇H₁₁NO (VIID) als farblose Verbindung vom Schmp. 49-50⁰. Der im Vergleich mit der analogen N-Methylverbindung viel höhere Schmp. entspricht landläufiger Erfahrung (z.B. A.BERTHO²⁵⁾) und ist auf die Dimerisation unter Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zurückzuführen. Sie wird im speziellen Fall an Hand von Ultra-



rot-Spektren in festem und gelöstem Zustand bewiesen (siehe Seite 28a). Diese Dimerisation zu einem achteckigen Ring, zu der nur die cis-konfigurierte Säureamid-Gruppe in Lactamen bis neun Gliedern befähigt ist, ist energetisch besonders begünstigt, da die beiden elektrischen Momente weitgehend kompensiert werden (R.HUISGEN u. H.WALZ¹⁵⁾).

Summenformel und IR-Spektrum eines stickstofffreien Nebenprodukts (siehe Seite 42) weisen auf eine Verdoppelung des Moleküls der eingesetzten Oxo-säure unter Abspaltung eines Wassermoleküls und Aufnahme von zwei Wasserstoffatomen hin.

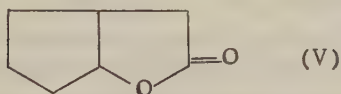
Auch der Äthylester der 2-Oxo-cyclopentan-1-essigsäure (IVa) wurde mit Ammoniak umgesetzt; VIID wurde zu 22% d.Th. isoliert.



XVIIIa: R = H

XVIIIb: R = CH₃

XVIIIc: R = C₂H₅



Da es sich bei dem für meine Untersuchungen in diesem Abschnitt wesentlichen cis-2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäurelactons (V) um eine Verbindung vergleichbarer Struktur handelt, waren ähnliche Verhältnisse wie bei diesen Lactonen zu erwarten.

B. EMMERT u. E. MEYER²⁸⁾ erhielten aus Butyrolacton mit aromatischen primären Aminen unter den oben genannten Bedingungen ebenfalls keine Lactame.

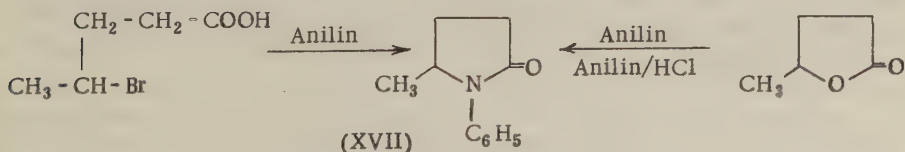
Es wird sich zeigen, dass dies im wesentlichen auch für das cis-2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-lacton zutrifft, aber nicht für Reaktionsverhältnisse, die die oben genannten Autoren damals ausser Betracht gelassen haben. Dies betrifft vor allem die Verwendung von Druck und Katalysatoren.

b. Austausch des Ringsauerstoffs im cis-2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäurelacton durch primäre Amine

α) Unter Anwendung halogenwasserstoffsaurer Salze

Da also vergleichbare Lactone mit primären Aminen allein nicht wie erwünscht zu Lactamen reagieren, wurde mit einem Zusatz von Halogenwasserstoffsäure und zunächst ohne Druck gearbeitet. Darüber lagen schon Arbeiten an einfachen Beispielen vor.

B. EMMERT u. E. MEYER²⁸⁾ erhielten durch Erhitzen von γ-Bromvaleriansäure mit Anilin 1-Phenyl-2-methyl-pyrrolidon-5 (XVII). Bei den entsprechenden Umsetzungen mit Ammoniak, Methylamin, Äthylamin und Acetamid wurde Valero-



lacton als erstes Produkt der Einwirkung beobachtet.

Demnach lag die Vermutung nahe, dass auch aromatische Amine, wie Anilin, zunächst bromwasserstoffabspaltend wirken, wobei Valerolacton entstünde, das sich mit dem aromatischen Amin zum Pyrrolidon umsetzt. Valerolacton reagierte aber mit Anilin bei 220° nicht zum 1-Phenyl-2-methyl-pyrrolidon-5. Es korrespondiert dies mit der bereits von FITTIG u. Mitarbeitern erhobenen Feststellung, dass Valerolacton sich auch nicht mit Ammoniak zum Pyrrolidon umsetzt. Erst bei Zugabe von Salzsäure (in Form des Hydrochlorids) oder von Bromwasserstoff entstand das Laktam in einer Ausbeute bis zu 67%. Damit war eine sehr brauchbare Methode zur Gewinnung von 1,2-disubstituierten 5-Pyrrolidonen gegeben, die neuerdings auch von A.WILLEMART u. A.PERNOT²⁹⁾ zur Synthese 1,5-diaryl-substituierter Pyrrolidone-2 herangezogen wurde.

In diesem Zusammenhang sind auch die Arbeiten von M. und M.POLONOVSKY³⁰⁾ zu erwähnen. Sie untersuchten den Übergang von Pilocarpin in Pilocarpanil bei der Einwirkung von Anilin, der nur mit salzsaurem Pilocarpin, nicht mit der freien Base zu bewerkstelligen ist.

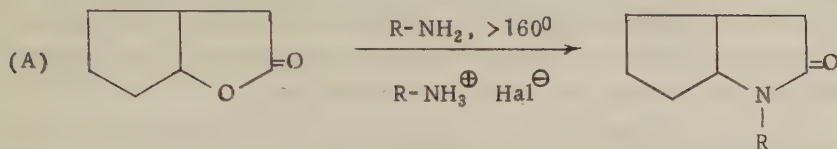
Als mutmassliche Erklärung für die Wirkungsweise des Halogenwasserstoffs glauben EMMERT u. MEYER annehmen zu müssen, dass nur die γ -Halogen-valeriansäure, die bei der Einwirkung von Halogenwasserstoff auf Valerolacton entsteht, zum Umsatz mit dem aromatischen Amin fähig ist. Diese Annahme ist mit einer Reihe theoretischer Erwägungen nicht gut vereinbar. Danach hat man eher an eine H^+ -Ionenkatalyse zu denken.

Als Ausgangsmaterial für die eigenen Arbeiten wurde das cis-2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäurelacton (V) gewählt, in dem ein Bicyclus bereits vorgebildet ist. Für die Darstellung dieses Lactons standen zwei Methoden zur Verfügung:

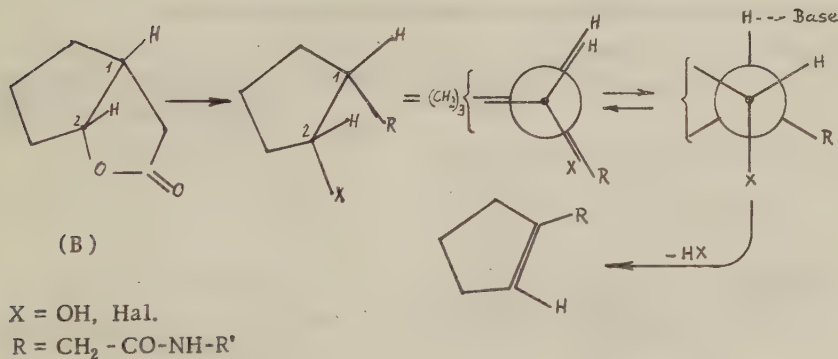
1. Die Methode von R.P.LINSTEAD u. E.M.MEADE²³⁾, die von einem Gemisch von Cyclopenten- und Cyclopentyliden-essigsäure ausgeht, das mit halbkonzentrierter Schwefelsäure zum Lacton cyclisiert wird. Beim Destillieren des Lactons ist es jedoch unvorteilhaft, dass immer ein Teil durch Wasserabspaltung in das Doppelmolekül übergeht, analog wie aus dem Butyrolacton das Dibutolacton entsteht (O.WALLACH³¹⁾); von diesem Dimerisierungsprodukt ist es nur schwer zu trennen.

2. Die Methode von W.HÜCKEL u. W.GELMROTH³²⁾, die durch katalytische Hydrierung der 2-Oxo-cyclopentan-1-essigsäure zur cis- und trans-2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure kommen; die cis-Säure — sie entsteht dabei zu 28% — geht hierbei spontan in das Lacton über. Die Ausbeuten sind allerdings nicht gut. Bei den folgenden Versuchen wurde bis auf wenige Fälle das nach Methode 1 gewonnene Lacton eingesetzt.

Das Bruttoschema für diesen Umsatz (A) wäre also:



Nun ist aber insofern eine Schwierigkeit zu erwarten, als die Reaktion, falls sie über eine offene Struktur geht, was ziemlich sicher ist und auch von EMMERT u.a. angenommen wird, durch den spezifischen conformativen Aufbau des offenen Moleküls beeinflusst wird. Dessen Tendenz, eine trans-Eliminierung von Halogenwasserstoff oder Wasser unter dem Einfluss der Base einzugehen, ist, wie auch aus den Versuchsergebnissen hervorgeht, ohne Zweifel vorhanden; dabei würde ein ungesättigtes Säureamid entstehen (B).



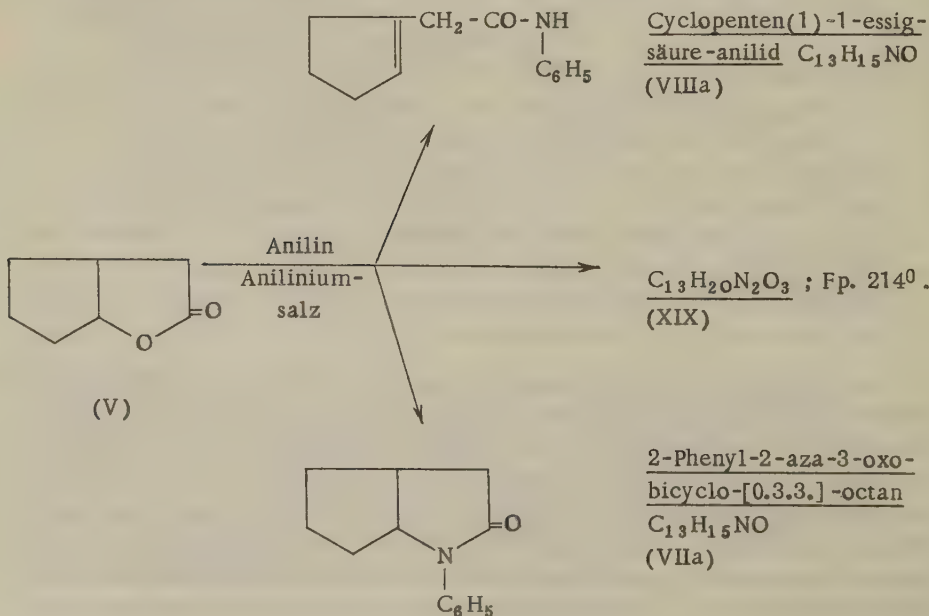
Für den Ablauf der trans-Eliminierung ist zwar das Auftreten eines Winkels von 180° zwischen den abzuspaltenen Atomen streng erforderlich; diese Bedingung wird aber trotz der relativen Starrheit des Cyclopentan-Gerüsts nicht allzuschwer — besonders bei höheren Versuchstemperaturen — zu erfüllen sein, da 1. sich die beiden grossen Reste R und X abstossen und 2. die Tendenz zur Ausbildung einer am Cyclopentanring ja begünstigten Kohlenstoff-Kohlenstoff Doppelbindung vorhanden ist. Ausserdem muss unbedingt auch die leichte Beweglichkeit des tertiären Wasserstoffatoms am C_1 in Betracht gezogen werden. Bei Berücksichtigung aller dieser Gründe ist es zu verstehen, dass hier auch schon mit nicht so stark basischen Verbindungen, wie sie im allgemeinen dazu notwendig sind, eine Abspaltungsreaktion stattfinden kann.

Es musste sich also zeigen, ob es gelingt die Reaktion (A) der Lactambildung gegenüber der Reaktion (B) zum Zuge kommen zu lassen. Es wurde daher – vor allem bei den Ansätzen mit Anilin – versucht durch Variation der Molverhältnisse Säure, Base und Salz und durch Einsatz der verschiedenen Halogenwasserstoffsäuren, die günstigste Reaktionsweise festzustellen.

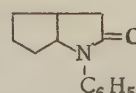
Diese oben geschilderte Methode wurde als erste von mir benützt, um in die Reihe der 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octane vorzudringen.

Bei meinen Versuchen wurde zunächst der Umsatz des Lactons mit Anilin geprüft. Es zeigte sich hierbei, wie aus der tabellarischen Aufstellung hervorgeht, dass sich der Einsatz von Aniliniumchlorid am günstigsten für die Bildung des Lactams auswirkt. Hydrobromide sind ungünstiger, während die Einwirkung von Hydrojodiden zu schlecht übersehbaren Folgereaktionen führt. Das Molverhältnis zwischen Lacton und Base hat in dem untersuchten Rahmen keine allzugrosse Bedeutung. Die Temperaturen mussten zwischen 150 und 200° gehalten werden, da unterhalb dieses Temperaturbereiches der Umsatz nur sehr langsam vonstatten ging und oberhalb desselben zu viele Verharzungsprodukte und ein anderer Körper (Fp. 214°) in grösserer Menge auftraten.

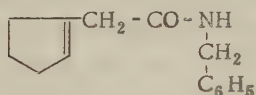
Folgende Produkte waren beim Umsatz mit Anilin entstanden:



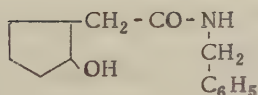
Molverhältnisse der Ansätze mit Anilin und Ausbeuten

Lacton	Anilin	Anilinium-Salz			Ausbeuten an	
		HCl	HBr	HJ	 $\text{CH}_2\text{-CO-NH-C}_6\text{H}_5$	
1	4	1.5	-	-	54%	8%
1	1.5	1	-	-	43%	10%
1	0.75	-	0.5	-	60%	6%
1	-	-	1	-	unbedeutend (80% unverändertes Ausgangsmaterial)	
1	2	-	-	0.5	Undefinierte Folgereaktion	

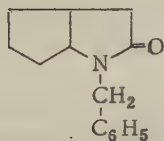
Beim Umsatz des cis-2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäurelactons mit Benzylamin unter ähnlichen Verhältnissen entstanden drei Verbindungen:



Cyclopenten(1)-1-essigsäure-benzylamid
 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$ (VIIIb).
 Durchschnittliche Ausbeute 25%.



2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-benzylamid $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (VIb).
 Durchschn. Ausbeute 22%.



2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] - octan $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$ (VIIb).
 Ausbeuten nicht über 5%.

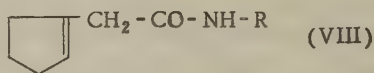
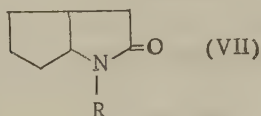
Hier ist also die Stufe der γ -Hydroxy-säure stabiler als beim Anilinprodukt und demnach gut isolierbar.

In gleicher Weise wurde das Lacton auch mit am Benzolkern mono- und di-substituierten primären aromatischen Aminen und deren Chlorhydraten umgesetzt. Mit o-Toluidin, p-Toluidin und p-Xylidin entstanden dabei:

<u>Cyclopenten(1)-1-essigsäure-o-toluidid</u>	$C_{14}H_{17}NO$ (VIIIc; 32% d.Th.)
<u>Cyclopenten(1)-1-essigsäure-p-toluidid</u>	$C_{14}H_{17}NO$ (VIIId; 28% d.Th.)
<u>Cyclopenten(1)-1-essigsäure-p-xylylidid</u>	$C_{15}H_{19}NO$ (VIIIe; 26% d.Th.)

Mit n-Stearylamin als aliphatischem Amin entstand das Cyclopenten(1)-1-essigsäure-stearylamid $C_{25}H_{47}NO$ (VIIIf) in einer Ausbeute von 28% d.Th. Mit Ammoniak und primären Aminen mit kurzen aliphatischen Ketten konnten nach dieser Methode ohne Druck naturgemäss keine Umsätze mehr erzielt werden.

Zur Entscheidung, ob cyclische Verbindungen, nämlich am Stickstoff substituierte 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octane (VII) oder eine Doppelbindung enthaltende Cyclopenten(1)-essigsäure-amide (VIII) vorliegen, wurde zunächst mit Brom in Chloroform auf Doppelbindungen geprüft. (Nähere Prüfung der konstitutionellen Zuordnung auf Seite 26 ff.)



Nur bei (VIII) war in der Kälte ein deutlicher und rascher Bromverbrauch festzustellen.

Ein vielfach begangener Weg, Ausbeuten bei Kondensationsversuchen zu erhöhen, besteht darin, die Reaktion unter Anwendung von Druck ablaufen zu lassen. Daher wurden um eine Ausbeuteerhöhung bei den unter α bisher genannten Versuchen zu erzielen, die einzelnen Ansätze -Lacton, Base und deren Chlorhydrat - im Einschlussrohr erhitzt. Die Temperatur wurde hierbei um 150° gehalten.

Bei den Umsetzungen des Lactons mit Benzylamin und Benzylamin-chlorhydrat unter obigen Bedingungen resultierte aber nur ein Produkt $C_{19}H_{21}NO_2$ mit dem Schmp. 236°, das in Äther mässig schwer löslich war (XX). Man könnte bei der relativ niedrigen Anzahl von Wasserstoffatomen und dem Verhältnis Sauerstoff zu Stickstoff wie 2 : 1 die Bildung eines ungesättigten Säureamids annehmen. Weitere Aufklärungsversuche unterblieben.

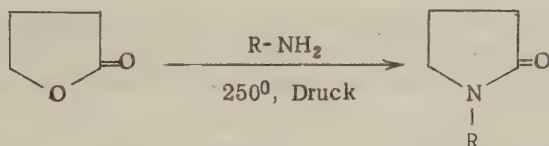
Die analoge Umsetzung mit Stearylamin ergab eine Substanz vom Schmp. 154° und der Summenformel $C_{17}H_{39}NO_2$ (XXI), deren Konstitution ebenfalls nicht näher untersucht wurde; der erwartete Körper war jedenfalls auch nicht in geringer Ausbeute entstanden.

Es zeigte sich also, dass diese Reaktionsvariante nicht zu dem gewünschten Ziele führt.

β) Unter Anwendung von Druck ohne Zusatz von Halogenwasserstoffsäuren

W.REPPE u. Mitarbeiter³³⁾ haben in neueren Arbeiten die Reaktionen zwischen Butyrolacton und Ammoniak oder aliphatischen und aromatischen primären Aminen eingehend studiert.

Derartige Umsetzungen, jedoch in wesentlich kleinerem Ausmass, hatten schon E.SPÄTH u. J.LINTNER³⁴⁾ beschrieben. Von beiden Seiten wurde festgestellt, dass Butyrolacton mit Ammoniak oder primären Aminen unter milden Bedingungen in einer Gleichgewichtsreaktion zu γ -Oxy-buttersäureamiden reagiert (vgl. FITTIG²⁷⁾). W.REPPE³³⁾ hat auch gezeigt, dass γ -Hydroxy-buttersäure-amide bei Temperaturen über 180⁰ unter Wasserabspaltung in Pyrrolidon und dessen N-Substitutionsprodukte übergehen. Ohne Isolierung dieser Zwischenstufen gelangten sowohl E.SPÄTH u. J.LINTNER als auch W.REPPE bei Temperaturen die meistens zwischen 250⁰ und 300⁰, gelegentlich auch tiefer lagen, in direkter Synthese zu Pyrrolidon, wobei sehr gute Ausbeuten erzielt wurden. Im Gegensatz zu der Ansicht von H.MEYER (siehe Seite 12) ist demnach eine Lactambildung unter obigen Bedingungen sehr wohl möglich, wenn die dem Lacton zu Grunde liegende Hydroxysäure ein gesättigtes sekundäres Hydroxyl besitzt.



Für die Umsetzung von Butyrolacton mit Methylamin wurde diese Methode auch von S. Mc ELVAIN u. F.VOZZA³⁵⁾ angegeben; diese steigerten die Reaktionstemperatur auf über 300⁰, erzielten allerdings geringere Ausbeuten als³³⁾.

Es besteht auch die Möglichkeit, Butyrolacton und Ammoniak in Pyrrolidon überzuführen, wenn man — nach Angaben von J.K.JURJEV u. J.G.WENDELSTEIN³⁶⁾ — ein Gemisch von beiden bei 350⁰ über einen Aluminiumoxyd-Katalysator leitet. Auch diese Methode ist für verschiedene primäre Amine abwandelbar.

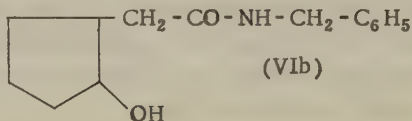
Einen speziellen Fall beschrieben B.PUETZER, L.KATZ u. L.HORWITZ³⁷⁾. Sie setzen Butyrolacton und 2-Aminoäthanol bei einer Temperatur von 180-190⁰ um und erhalten in 89proz. Ausbeute N-[β]-Hydroxy-äthyl-pyrrolidon.

Bei den eigenen Versuchen konnte, nach Überwindung anfänglicher Schwierigkeiten, eine gute und relativ leicht zu handhabende Methode für die Darstellung der gewünschten Produkte gefunden werden.

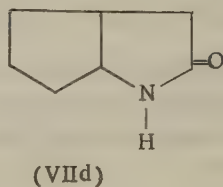
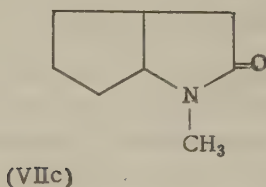
Zunächst wurde das 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäurelacton (V) mit Anilin bei einer Temperatur von 220° im Autoklaven umgesetzt. Das in mässiger Ausbeute erhaltene kristalline Produkt $C_{13}H_{13}NO$ (XXV) enthält zwei Wasserstoffe weniger als die hier zu erwartende Verbindung 2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octan.

Als jedoch beim gleichen Ansatz die Temperatur im Autoklaven auf 150° gesenkt wurde, entstanden Cyclopenten(1)-1-essigsäureanilid und 2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octan in mässigen Ausbeuten.

Die Umsetzung des Lactons mit Benzylamin führte nicht zu analogen Produkten wie mit Anilin. Erst als die Reaktionstemperatur auf 100° gesenkt wurde, gelang es, das 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-benzylamid $C_{14}H_{19}NO_2$ (VIb) in grösserer Ausbeute zu isolieren.



Am meisten Interesse beanspruchte die Ausdehnung der Reaktion auf aliphatische Komponenten. Beim Umsatz des Lactons mit Methylamin resultierten bei einer Temperatur von 280° im Bombenrohr zwei Produkte; einerseits das erwartete 2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octan $C_8H_{13}NO$ (VIIc) vom Sdp. $94-96^{\circ}/0.25$ Torr und andererseits eine Substanz vom Sdp. $135-137^{\circ}/0.6$ Torr, die der Summenformel $C_{15}H_{23}NO_3$ (XXVI) entsprach.



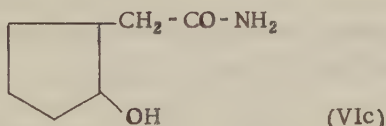
Letztere Verbindung könnte aus zwei Molekülen Lacton und einem Molekül Methylamin unter Austritt von einem Molekül Wasser entstanden sein. Eine Senkung der Reaktionstemperatur auf 200° , die wegen der Bildung von grossen Verharzungsanteilen bei höheren Temperaturen vorgenommen wurde, ergab, dass hierbei eine Umsetzung zum Bicyclus nicht stattfand. Überschuss des einen oder des anderen Reaktionspartners bei 280° führte ebenfalls zu keinen besseren Ergebnissen.

Schwierigkeiten bereitete überdies die Isolierung der reinen Stoffe, da die entsprechenden Nebenprodukte die Aufarbeitung sehr erschwerten. Bei der Adsorption des rohen Reaktionsproduktes an einer Aluminiumoxyd-Säule war der Trenneffekt nicht befriedigend.

Bei der Umsetzung von 2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan mit Pikrinsäure in Äther schied sich ein Körper der Zusammensetzung $C_{14}H_{16}N_4O_8$ (Fp. 166⁰) also ein normales 1 : 1-Pikrat. In kleinerer Menge konnte auch ein Pikrat mit der Zusammensetzung $C_{22}H_{21}N_5O_9$ (Fp. 185⁰) isoliert werden. Bei dieser Substanz war das Verhältnis Bicyclus : Pikrinsäure kein ganzzahliges. Eine Dehydrierung des eingesetzten Körpers unter dem Einfluss der Pikrinsäure liegt im Bereich des Möglichen. Ähnliche Fälle sind hier bekannt.

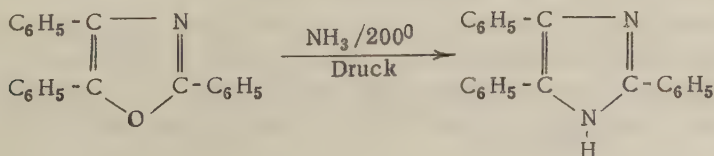
Um zur Oxo-Verbindung des Grundkörpers zu gelangen, wurde das Lacton mit Ammoniak bei einer Temperatur von 260-270⁰ im Autoklaven umgesetzt. Bei der Aufarbeitung durch fraktionierte Destillation liess sich das erwartete 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan $C_7H_{11}NO$ (VIId) als gelbliches Öl, das langsam erstarrte, zu 38% d.Th. isolieren. Der Bereich in dem die beiden Reaktionspartner in der gewünschten Weise reagieren, wurde zwischen 240 und 300⁰ eingegrenzt.

In kleiner Menge trat auch öfter das später noch näher zu beschreibende offene 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäureamid $C_7H_{13}NO_2$ mit dem Schmelzpunkt 99⁰ auf. (VIc)



γ. Unter Anwendung von Druck und mit Formamid als Lösungsmittel

Eine weitere Möglichkeit zur Überführung von Lactonen in Lactame ergab sich durch die Anwendung einer Arbeitsmethode von H.BREDERECK u. R.GOMPPER³⁸⁾. Sie führten im Autoklaven bei 200-210⁰ 2,4,5-Triphenyl-oxazol mit flüssigem Ammoniak und Formamid als Lösungs- und Kondensationsmittel in guter Ausbeute in 2,4,5-Triphenyl-imidazol über.



Der Modellfall bediente sich zwar keines Lactons als Ausgangsmaterial, eröffnete jedoch auch in meinem Fall eine neue Möglichkeit.

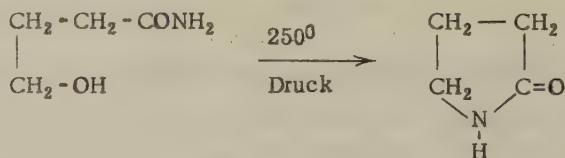
In den eigenen Versuchen wurde das 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäurelacton mit einem dreifachen Überschuss Ammoniak und einer vierfach molaren Menge frisch destillierten Formamids umgesetzt. Vor Beginn der Reaktion wurde Wasserstoff bis zu einem Druck von 85 at aufgepresst. Die Temperatur wurde langsam bis 230⁰ gesteigert, wobei der Druck — vermutlich unter teilweiser Zersetzung des Formamids, wie es auch die Autoren schon beschreiben — bis 260 at anstieg. Bei Reaktionsende lagen jedesmal sehr viele Verharzungsprodukte vor; es konnten aber bei der Destillation 11% des erwarteten 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octans isoliert werden.

Weitere Ansätze mit anderen primären Aminen wurden nicht durchgeführt, da die beobachtete Zersetzlichkeit des Formamids bei diesen Temperaturen und Bedingungen sich sehr ungünstig auf die Isolierung der Reaktionsprodukte auswirkt.

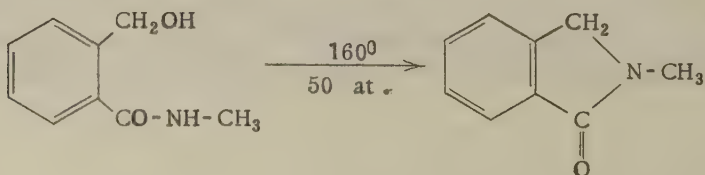
3. Die Cyclisierung von γ -Hydroxy-säureamiden zu Lactamen

a. γ -Hydroxy-säureamide als Zwischenstufen der Lactambildung

Wie bereits ausgeführt wurde (Seite 12), haben die Hydroxy-säureamide als Zwischenstufen der Lactambildung zu gelten. W.REPPE³³⁾ hat an einer Anzahl von γ -Hydroxy-butter-säureamiden mit mindestens einem Wasserstoff am Stickstoff gezeigt, dass diese bei Temperaturen über 180⁰ in Pyrrolidon bzw. N-substituierte Pyrrolidone übergehen. γ -Hydroxy-buttersäureamid selbst z.B. lässt sich nach W.REPPE durch siebenstündiges Erhitzen im Autoklaven auf 250⁰ glatt und in sehr guter Ausbeute in Pyrrolidon überführen.



Einen ähnlichen Fall der Cyclisierung berichteten W.THEILACKER u. H.KALENDA³⁹⁾. Sie erhalten N-Methyl-phthalimidin durch mehrstündiges Erhitzen unter Druck von o-[Hydroxy-methyl]-benzoesäure-methylamid.



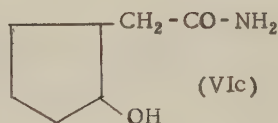
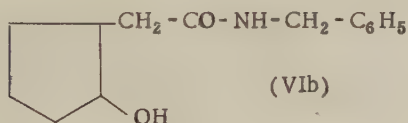
Ausgehend von den 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäureamiden war entsprechend die Bildung von 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octanen zu erwarten.

b. Darstellung der 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäureamide

Zur Darstellung der in der Überschrift genannten Verbindungen wurde das 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäurelacton mit der betreffenden Stickstoffbase in äquimolaren Mengen im Autoklaven oder auch auf dem Ölbad auf Temperaturen von 100-180°, in einem besonderen Fall auch auf 200°, erhitzt.

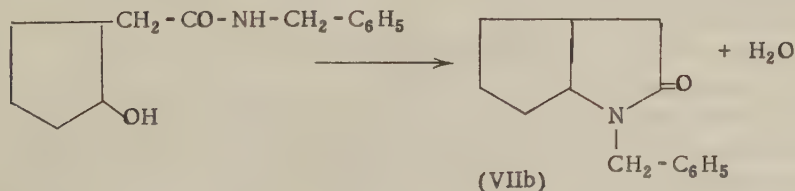
Im Falle des Benzylamins, das mit diesem Lacton bei 100° behandelt wurde, entstand das erwartete 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-benzylamid $C_{14}H_{19}NO_2$ (VIb) in sehr guter Ausbeute. In schlechterer Ausbeute wurde die gleiche Substanz auch durch halbstündiges Erhitzen des Lactons mit Benzylamin auf dem Ölbad unter Rückfluss bei einer Temperatur von 170° erhalten.

Aus einem Ansatz mit Lacton und Ammoniak resultierte bei höherer Temperatur im Autoklaven das gesuchte 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäureamid $C_7H_{13}NO_2$ (VIc) vom Schmp. 99°.



c. Umsetzungen der Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäureamide

2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-benzylamid wurde mehrere Stunden im Einschlußrohr auf 200° erhitzt. Es bildete sich das erwartete 2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octan $C_{14}H_{17}NO$ (VIIb).



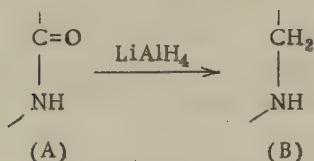
Die Ausbeute war mit 18% nicht gut, da sich offenbar ein Gleichgewicht zwischen der ringförmigen und der offenen Verbindung einstellt. Darüber hinaus tritt Wasserabspaltung zum Cyclopenten(1)-1-essigsäure-benzylamid (VIIIb) ein. Auch ist die Zersetzung des eingesetzten Materials bei dieser Temperatur schon beachtlich.

2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-benzylamid wurde auch während verschieden langer Reaktionszeiten offen und unter Rückfluss auf Temperaturen bis 230⁰ erhitzt; es konnte aber dabei die erwartete Ringbildung in nachweisbarem Ausmass nicht festgestellt werden. Entweder verharzte das Ausgangsmaterial oder es blieb unverändert.

2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäureamid wurde 8 Stdn. auf 260⁰ erhitzt. Um die Aufarbeitung der nicht grossen Menge zu erleichtern, wurde nach S. 25 mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert und aus dem Reaktionsprodukt das Pikrat des 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.] -octans gefällt.

II. Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid

Die Reduktionen der 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octane (VII) zu den 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.] -octanen (X) sowie der Cyclopenten(1)-1-essigsäureamide (VIII) zu den β -Cyclopenten(1)-N-äthyl-aminen (IX) wurde mit Lithiumalanat in ätherischer Lösung durchgeführt, da einerseits die Ausbeuten in Analogiefällen sehr gut sind, andererseits die Reaktionsbedingungen und Temperatur ausserordentlich milde sind,



Die Überführbarkeit der Gruppierung (A) in die Gruppierung (B) mit Lithiumalanat haben zuerst bei offenen Säureamiden A. UFFER u. E. SCHLITTLER⁴⁰⁾ gezeigt.

Neuerdings wurden die Angaben über Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid von N. G. GAYLORD⁴¹⁾ und in einem

Sammelreferat von W. G. BROWN⁴²⁾ ausführlich zusammengefasst.

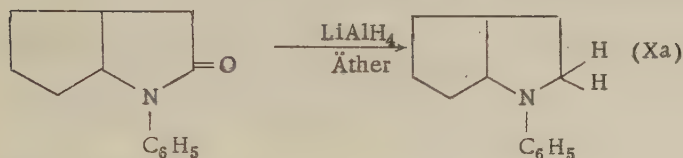
Gewisse Schwierigkeiten werden allerdings in der Literatur von G. WITTIG⁴³⁾ aufgezeigt. Er kommt bei der Reduktion von N-Phenyl- α -pyrrolidon nur zu einem N-Phenyl-pyrrolin(2).

In den eigenen Versuchen wurden folgende Methoden angewendet:

1. Da es günstig ist, dass die Base sofort mit einem grossen Überschuss von Reduktionsmittel in Berührung kommt, wurde die zu reduzierende Substanz in eine Aufschlämmung von festem Lithiumaluminiumhydrid in viel Äther langsam, im Verlaufe von mehreren Stunden eingetropft. Um die Reaktion zu Ende zu bringen, musste hier meistens noch 20-40 Stunden am Rückfluss erhitzt werden.
2. Besser bewährte sich jedoch das Zugabe der zu reduzierenden Substanz in wenig Äther zu einer 0.5-1 molaren fertig bereiteten ätherischen Lithiumalanat-Lösung im Überschuss. Nach vier bis acht Stunden ist die Reduktion dann beendet.

a. Reduktion der 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octane zu 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.] -octanen

Das nach dieser letzteren Methode reduzierte 2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan ergab das erwartete 2-Phenyl-2-aza-bicyclo-[0.3.3.] -octan $C_{13}H_{17}N$ (Xa), ein farbloses Öl, das als Pikrolonat isoliert wurde.



In ähnlicher Weise wurde auch das 2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan mit Lithiumalanat in Äther (0.6 m) umgesetzt. Das 2-Benzyl-2-aza-bicyclo-[0.3.3.] -octan $C_{14}H_{19}N$ (Xb) war nicht zur Kristallisation zu bringen. Es wurde als Pikrat charakterisiert.

Bei der Reduktion des 2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octans mit einer 1m Alanatlösung entstand das flüssige 2-Methyl-2-aza-bicyclo-[0.3.3.] -octan ($C_8H_{15}N$) (Xc) in guter Ausbeute; es wurde als Pikrolonat isoliert. Die Umsetzung der freien Base mit Methyljodid ergab deren Jodmethylat ($C_9H_{18}NJ$), dessen IR-Spektrum mit dem Spektrum des aus anderen Umsetzungen (Seite 62) gewonnenen obigen Jodmethylats identisch war.

Die Reduktion des 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octans ergab den Grundkörper der ganzen Reihe, das 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.] -octan ($C_7H_{13}N$) (Xd), eine wasserhelle relativ leicht bewegliche Flüssigkeit. Der Sdp. 55-58°/15 Torr entspricht der Erwartung für dieses sekundäre Amin. Das Pikrat hatte einen Schmp. von 111-114°; Pikrolonat Schmp. 205°. Mit Methyljodid entstand das Jodmethylat der N-Methyl-Verbindung. Die IR-Spektren der auf verschiedenen Wegen gewonnenen Salze (siehe Seite 32a) waren identisch.⁺⁾

⁺⁾ Wie erwähnt (Seite 6) beschrieben H. BOOTH, F.E. KING, J. PARNIK u. R.L. WHITEHEAD¹⁴⁾ vor kurzem, während der Beendigung dieser Arbeit, die Darstellung der beiden diastereomeren Formen des 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.] -octans (Cyclopentano-2,3-pyrrolidins). Das Pikrolonat der cis-Form schmilzt bei 204-205°, jenes der trans-Form, das auch V. PRELOG in Händen hatte, bei 239-240°. Für die beiden Pikrate wurden als Schmp. 111° bzw. 87-90° angegeben. Dieses letztere Salz der trans-Form gab nach H. BOOTH c.s. mit dem von V. PRELOG erhaltenen Pikrat von Schmp. 103-104° keine Depression.

In unserem Falle liegt demnach das cis-Isomere vor.

b. Reduktion der Cyclopenten(1)-1-essigsäureamide zu β -Cyclopenten(1)-N-äthyl-aminen

Die offenen Säureamide wurden mit Lithiumaluminiumhydrid nach der gleichen, eingangs beschriebenen Arbeitsmethode reduziert.

Cyclopentan(1)-1-essigsäure-anilid ergab dabei β -Cyclopenten(1)-N-äthyl-anilin $C_{13}H_{17}N$ (IXa), welches als Dihydrochlorid isoliert wurde.

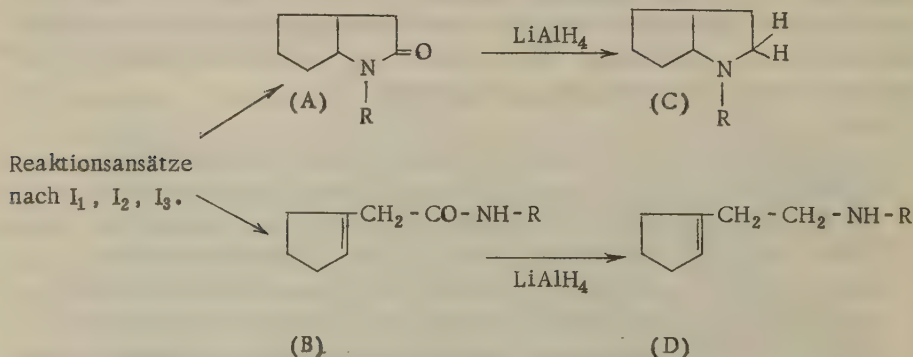


Die Reduktion des Cyclopenten(1)-1-essigsäure-benzylamids liess β -Cyclopenten(1)-N-äthyl-benzylamin $C_{14}H_{19}N$ (IXb) entstehen. Es wurde als Dihydrochlorid charakterisiert.

Nicht so gut war die Ausbeute bei der Reduktion des Cyclopenten(1)-1-essigsäure-stearylams; es konnte jedoch das erwartete β -Cyclopenten(1)-N-äthyl- ω -stearylamin $C_{25}H_{49}N$ (IXc) als Pikrolonat isoliert werden.

B. Festlegung der Konstitution der Verbindungen

Wie aus den vorausgehenden Abschnitten zu entnehmen ist, ergibt sich in konstitutioneller Hinsicht als wichtigste Frage jene, ob bei den Produkten aus den verschiedenen Synthesen Cyclisierung — also Lactambildung unter Ausbildung einer Pyrrolidonstruktur (A) — eingetreten ist oder ob die mit (A) isomeren offenen Säureamide (B) mit einer Doppelbindung im Cyclopentanring entstanden sind.



Schliesslich mussten auch die aus (A) und (B) mit Lithiumalanat hervorgehenden sauerstofffreien Reduktionsprodukte konstitutionell gesichert werden.

L. Ultrarot-Spektren

Jede der im vorigen Abschnitt genannten Verbindungstypen mit charakteristischen Gruppierungen gibt im Ultrarot-Spektrum spezifische Absorptionsbanden, wodurch sie genau zu erkennen und von einander zu unterscheiden sind.

Lactame (A) mit fünf Ringgliedern:

Hier kommen vor allem vier spezifische Banden in Betracht, die für ein cyclisches Säureamid mit Pyrrolidonstruktur beweisend sind. Eine Tabelle (S. 28a) stellt die Messungen an eigenen Verbindungen solchen an Vergleichssubstanzen gegenüber. Die Übereinstimmung sowohl mit diesen als auch mit den theoretisch zu fordernden Daten ist, wie man sieht, sehr gut.

Amid I-Bande:

Sie beinhaltet die CO-Valenzschwingung. Ihre Lage ist ein sicherer Hinweis, dass eine cyclische und nicht eine offene Säureamidstruktur vorliegt. Nach W. BRÜGEL ⁴⁴⁾ und W. SCHNEIDER ^{45, 46)} darf sie dabei nicht unterhalb 1685 cm^{-1} und nach J. M. BRIERLY, R. SEALOCK u. H. DIEHL ⁴⁶⁾ nicht unter 1670 cm^{-1} liegen.

Amid II-Bande:

Im allgemeinen wird sie als NH-Deformationsschwingung angesehen; eine Sicherstellung dieser Ansicht ist aber bis jetzt noch nicht erbracht (W. C. PRICE ⁴⁷⁾, H. LENORMANT ⁴⁸⁾). Sie liegt bei $1530\text{--}1560\text{ cm}^{-1}$. Bei den am Stickstoff unsubstituierten Lactamen unter neun Ringgliedern — demnach auch bei den eigenen Substanzen — tritt sie nicht auf. Ihre Abwesenheit wird mit den speziellen Assoziationserscheinungen der cis-Konfiguration erklärt (R. HUISGEN u. H. BRADE ⁴⁹⁾, R. MECKE u. R. MECKE ⁵⁰⁾).

Amid III-Bande:

In ihr liegt die C-N Schwingung vor. Sie muss bei allen Lactamen im Bereich von $1260\text{--}1280\text{ cm}^{-1}$ auftreten (L. S. BELLAMY ⁵¹⁾, J. FABIAN, M. LEGRAND u. P. POIRIER ⁵²⁾).

NH-Bande:

Die Lage und Breite dieser Valenzschwingung wird bei den am Stickstoff unsubstituierten Lactamen stark beeinflusst durch Assoziation in reinem ungelösten Zustand. Die Bande wird dann sehr breit und liegt in diesem Fall nach R. HUISGEN u. H. BRADE ⁴⁹⁾, A. GIERER ⁵³⁾ und R. MECKE jun. u. sen. ⁵⁰⁾ bei 3195 cm^{-1} , bzw. 3140 cm^{-1} , bzw. 3225 cm^{-1} .

Bei den N-substituierten Verbindungen tritt diese Bande naturgemäss nicht auf.

γ -NH-Bande:

In ihr liegt die γ -Deformationsschwingung vor. Sie ist nicht sehr lagekonstant und auch nicht sehr intensiv bei 700 cm^{-1} anzutreffen (R. MECKE⁵⁰).

Offenkettige Säureamide (B) mit einer Doppelbindung:

Ihre Konstitution gibt sich wieder in hauptsächlich vier Absorptionsbereichen zu erkennen. Eine Aufstellung von Daten aus Messungen an vergleichbaren Substanzen (siehe Tabelle S. 28b) erhärtet den Konstitutionsbeweis.

Amid I-Bande:

Rein aliphatische sekundäre Säureamide absorbieren nach A. GIERER⁵³, H. U. MAY u. H. BROCKMANN⁵⁴ und W. BRÜGEL⁴⁴ in einem Bereich zwischen 1630 und 1575 cm^{-1} (in fester assoziierter Form gemessen).

Anders absorbieren Verbindungen, bei denen die Mesomerie des Benzolkerns mit der Säureamidgruppe zum Zuge kommt, wie es bei den eigenen Derivaten des o- und des p-Toluidins und des p-Xylidins der Fall ist. Hier liegt nach den eben genannten Autoren die Absorption bei $1670 - 1650\text{ cm}^{-1}$.

Amid II-Bande:

Da die in Frage stehenden Verbindungen am Stickstoff ein Wasserstoffatom tragen, tritt eine Stickstoff-Wasserstoff-Beziehung auf, die sich im Gebiet $1562 - 1525\text{ cm}^{-1}$ (A. GIERER⁵³, R. E. RICHARDS u. H. W. THOMPSON⁵⁵) zu erkennen gibt und mit Hilfe derer diese offenen Verbindungen von den ringförmigen deutlich unterschieden werden können.

Amid III-Bande:

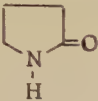
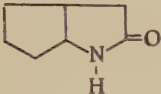
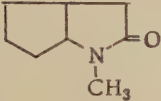
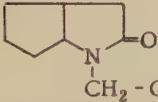
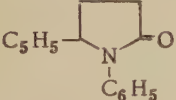
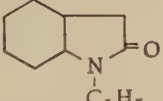
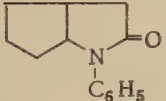
Diese C-N Schwingung äussert sich auch hier in gleicher Lage wie unter (A).

NH-Bande:

Hier ist zu berücksichtigen, dass sich die Bande in diesem Bereich in eine grosse Absorption bei 3300 cm^{-1} und in eine mässig ausgebildete bei 3100 cm^{-1} aufspaltet; genauere Daten wurden Angaben von A. GIERER⁵³, der sich besonders eingehend damit befasst hat, entnommen.

γ -NH-Bande:

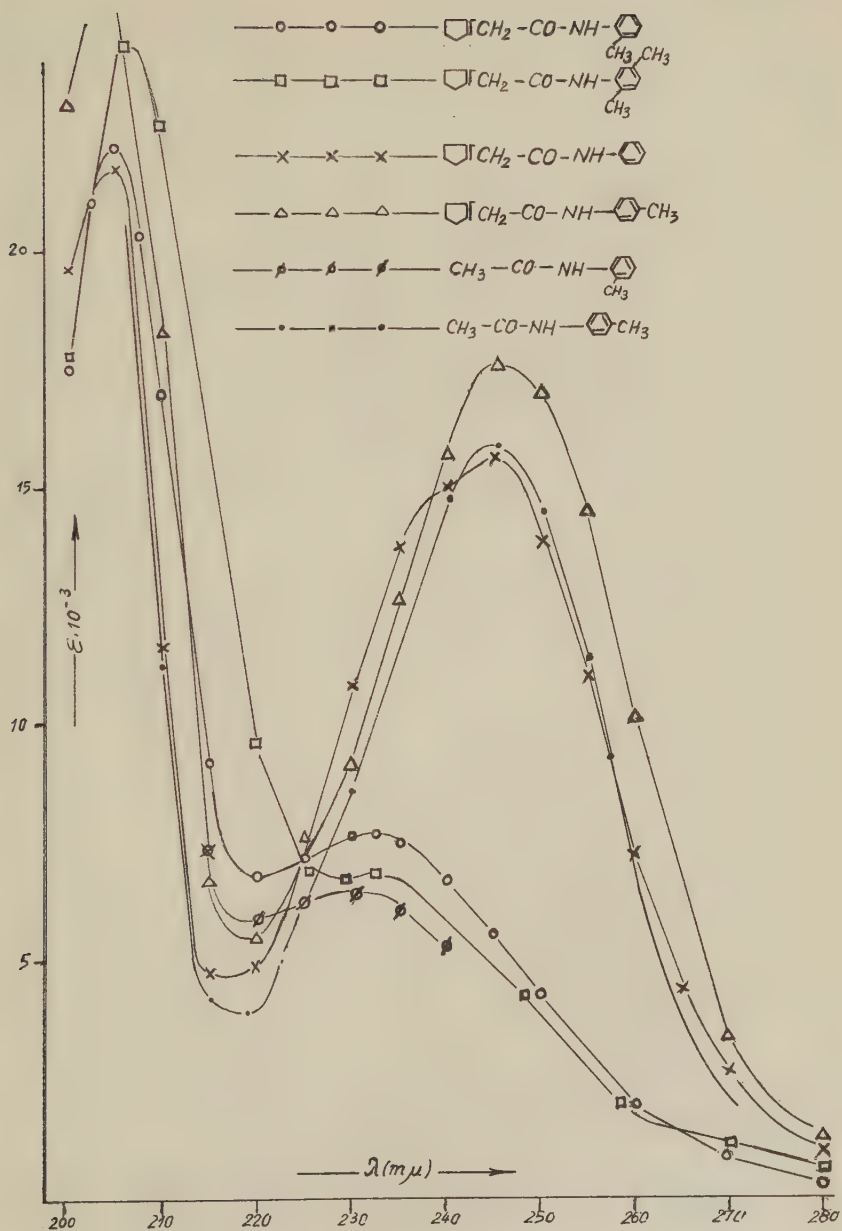
Eine Auswertung in diesem Gebiet ist nicht sinnvoll, da die Schwingungen des substituierten aromatischen Kerns auch hier anzutreffen sind und sich damit überlagern.

Substanz	
1) 	flüssig in Chloroform
2) 	flüssig in Cyclohexan
3) 	flüssig (als Film)
4) 	flüssig (als Film)
5) 	^{+) Pressl. (KBr)}
6) 	Pressl. (KBr)
7) 	Pressl. (KBr) in Cyclohexan

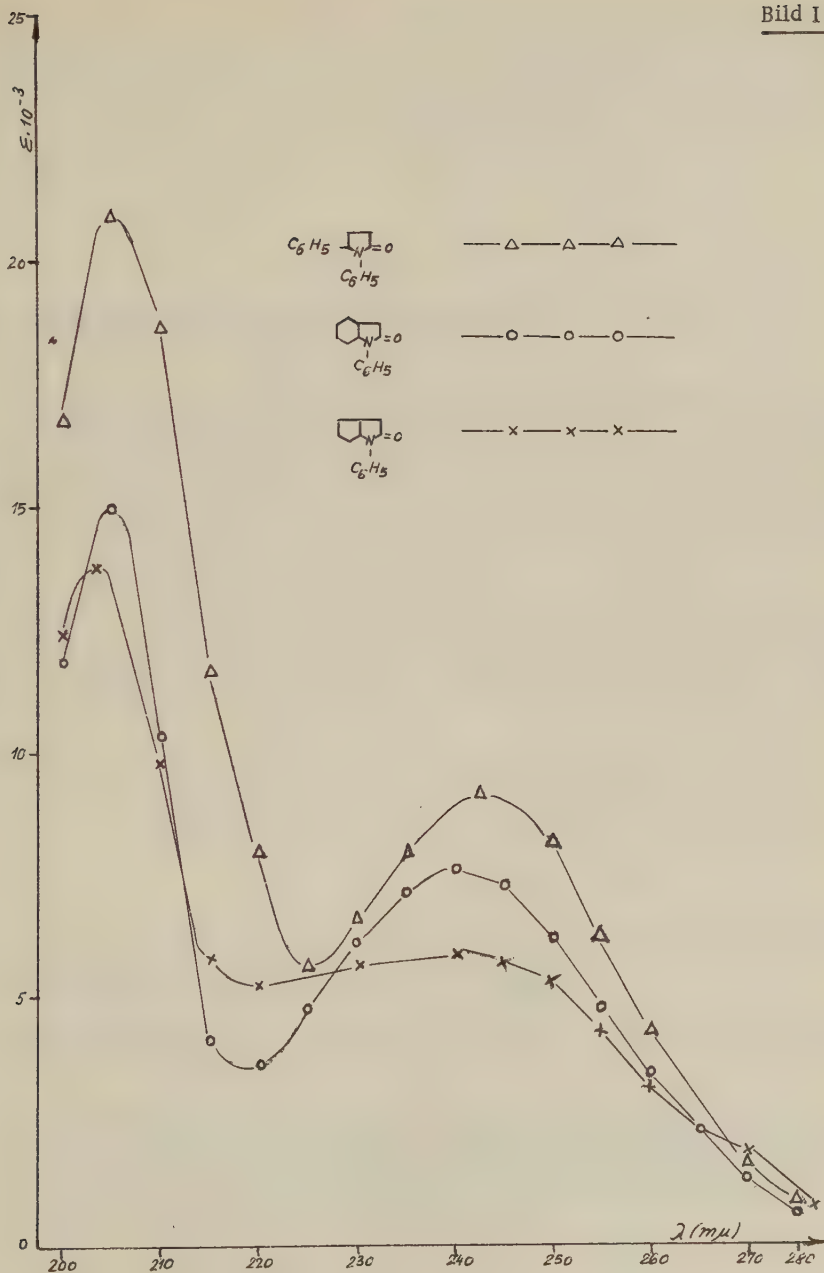
^{+) Dargestellt nach A. WILLEMART}

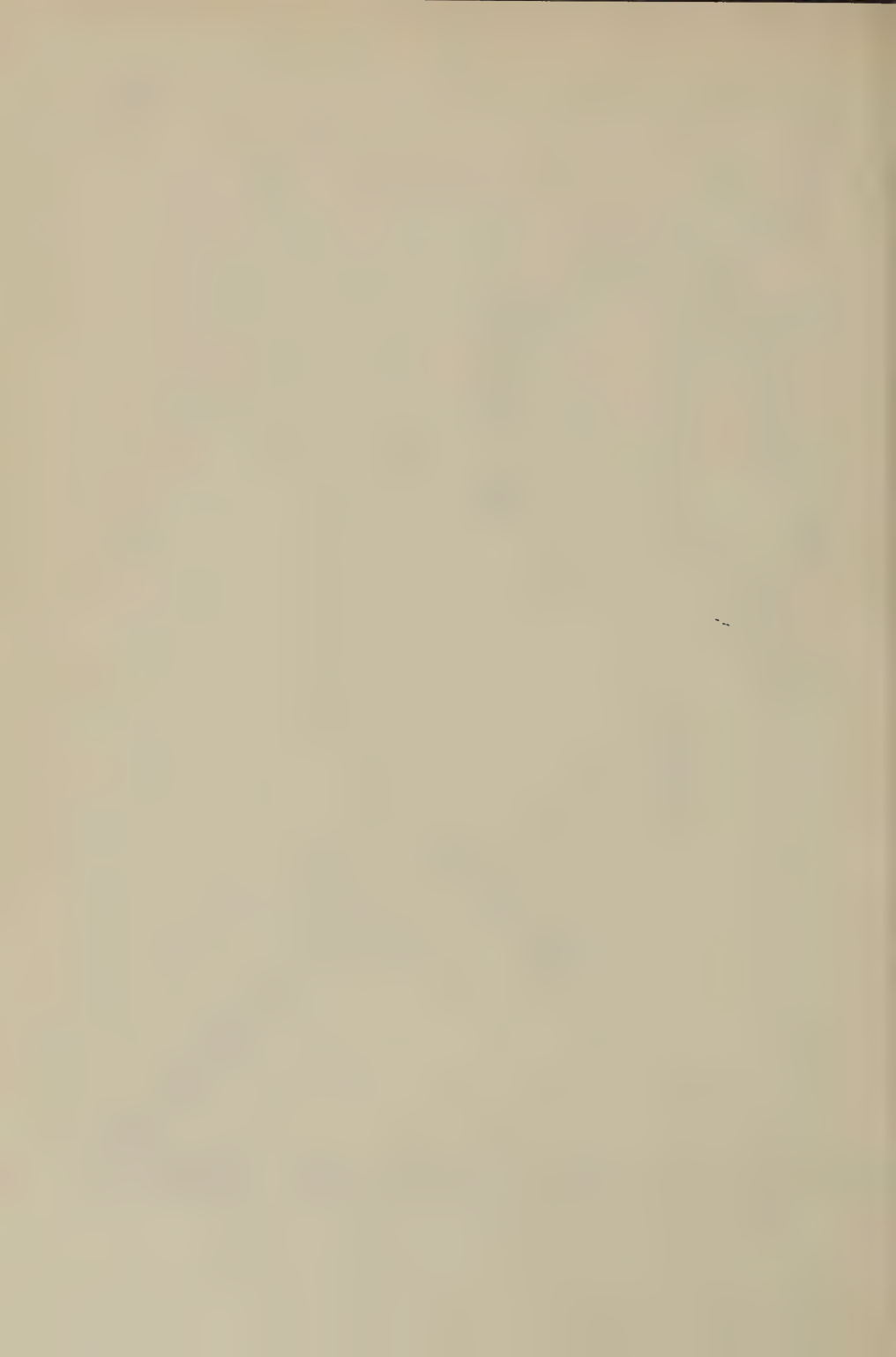


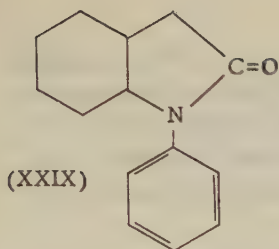
Bild Ia









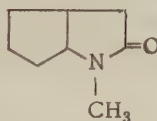
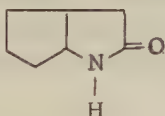


Das Spektrum des vergleichbaren N-Phenyl-2-oxo-perhydroindols (XXIX) erhärtet dies. Seine Messdaten zeigen in den erlaubten Grenzen das gleiche Kurvenbild (Bild Ib, Seite 30c).

Am Stickstoff aliphatisch substituierte Säureamide.
(Siehe Tabelle Seite 30a und Bild Ib, Seite 30c).

Die Säureamidgruppe -NH-CO- ist exakt eben gebaut (L. PAULING u. R. B. COREY ⁶³). Sie ist stark resonanzstabilisiert $\text{-}\ddot{\text{N}}\text{H}-\text{C}=\text{O}- \longleftrightarrow \text{-}\overset{\oplus}{\text{N}}\text{H}=\text{C}-\overset{\ominus}{\text{O}}-$ und absorbiert im sehr kurzwelligen Ultraviolett. Bei den voll aliphatisch substituierten Verbindungen des Typs $\text{R}-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}'$ (offen oder cyclisch) erfasst man gerade noch im korrekt messenden Bereich des Geräts den langwelligen Ausläufer eines unter 205 mμ liegenden Maximums.

Dieser langwellige Abfall beim Pyrrolidon und beim Essigsäure-propylamid wurden mit den gleichartigen Erscheinungen an den eigenen Lactamen, 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan und seinem Methylderivat verglichen im Bereich zwischen 210 mμ und 230 mμ.



Der Gang der Kurven ist praktisch der gleiche, nur absorbiert das Pyrrolidon bei steilerem Abfall etwas kurzwelliger (siehe Tabelle)

Bei den Derivaten des Benzylamins (VIb), (VIIb), (VIIIb) stört das Benzol-spektrum die Auswertung.

Da die benützten UV-Geräte nur ab 210 mμ exakte Messwerte liefern, sind die Angaben unterhalb dieses Wertes mit den üblichen Vorbehalten zu betrachten. Da gerade um 205 mμ ausgeprägte Maximas auftraten, wurden diese Werte noch in die nebenstehende Tabelle aufgenommen.

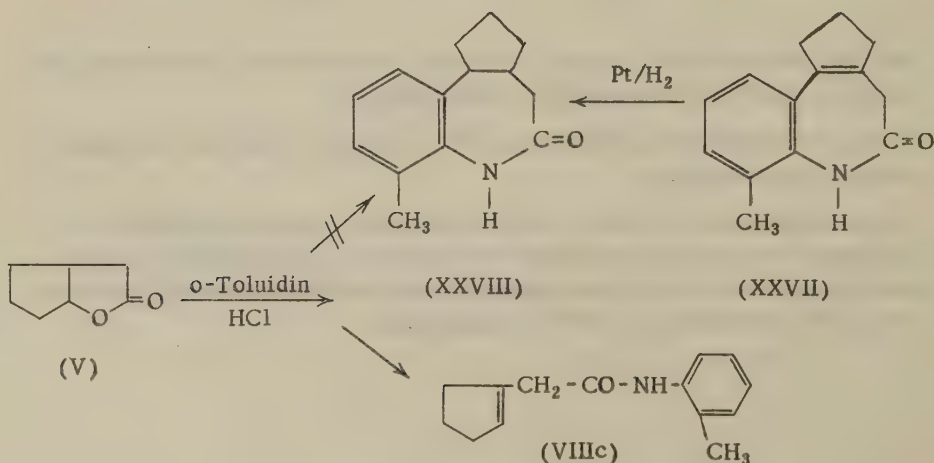
III. Chemische Methoden

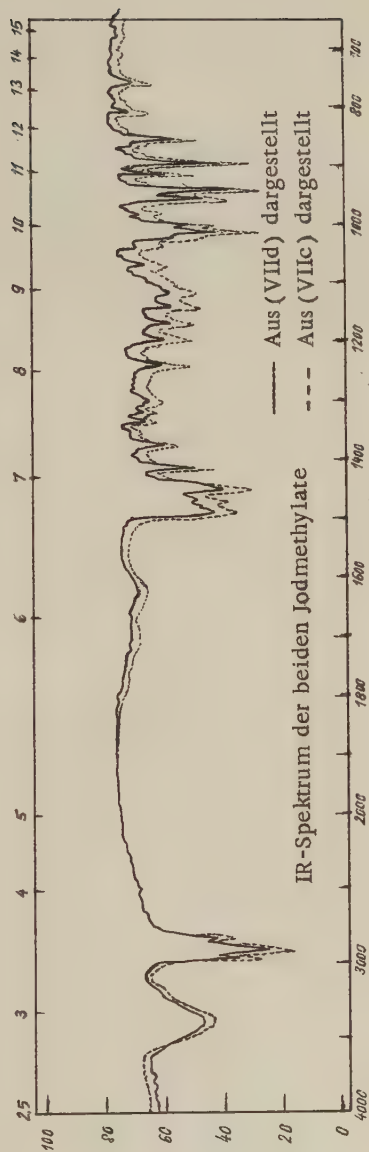
Einer weiteren Sicherstellung der Konstitution ist es dienlich, wenn es gelingt Zusammenhänge zwischen einzelnen Verbindungen und Verbindungsklassen durch Querbeziehungen herzustellen. Kann man auf rein chemischen Wegen von verschiedenen Seiten her zu ein und derselben Substanz kommen, so müssen auch, bei übersichtlichem Reaktionsgang, die Ausgangsverbindungen in konstitutioneller Hinsicht bestätigt werden.

Eine derartige konstitutionelle Beziehung musste sich mit Hilfe des Jodmethylats des 2-Methyl-2-aza-bicyclo-[0.3.3.]-octans herstellen lassen; es sollte mit dem aus der Methylierung des 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.]-octans gewinnbaren Jodmethylat identisch sein.

Die beiden Jodmethylate wurden nach Seite 61 und Seite 62 in der im nebenstehenden Formelschema angegebenen Weise dargestellt. Sie waren identisch, wie sich aus der genauen Übereinstimmung der beiden Ultrarotspektren (siehe nebenstehend) und der Schmelzpunkte ergab.

Weiterhin war es von Wichtigkeit, die Konstitution der Verbindungen einwandfrei zu klären, die bei der Reaktion von 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäurelacton (V) mit den beiden Toluidinen bei Gegenwart deren Hydrochloride entstehen. Es bleibt, z.B. im Fall des o-Toluidins, neben den auf Grund von IR- und UV-Spektren und anderen Daten klar und zweifelsfrei auszuschließenden Reaktionsmöglichkeiten, nur noch die Wahl zwischen einem Homocarbostyryl-Derivat (XXVIII) dessen Entstehung, wie in ähnlich gelagerten Fällen (A.BERTHO⁶⁴⁾), durchaus diskutabel war, und dem isomeren Cyclopenten(1)-1-essigsäure-o-toluidid (VIIIc) als Produkt einer Reaktionsmöglichkeit, auf welche schon B.EMMERT u. E.MEYER²⁸⁾ in anderen Fällen aufmerksam machen.







Eine sichere Entscheidung zwischen den beiden Verbindungen (VIIIc) und (XXVIII) boten hier die Spektren und andere allgemeine Daten nicht. Sie konnte nur gewonnen werden durch Vergleich der in Frage stehenden Substanz mit der Substanz (XXVIII) die auf einem unabhängig von der zu klärenden Reaktion verlaufenden Weg über ein konstitutionell gesichertes Produkt dargestellt wurde.

Zu diesem Zweck wurde 9-Methyl- $\Delta^{4.5}$ -cyclopenteno-homocarbostyryl (XXVII) (dargestellt nach A.BERTHO⁶⁴⁾) mit Pt/H₂ zum 9-Methyl-4,5-cyclopentano-homo-dihydrocarbostyryl (Schmp. 136⁰) (XXVIII) hydriert. Die Verbindung ist nicht identisch mit der aus der Umsetzung des Lactons (V) mit o-Toluidin o-Toluidin-chlorhydrat hervorgehenden isomeren Verbindung (Schmp. 116 - 117⁰), die demnach nur Cyclopenten(1)-1-essigsäure-o-toluidid sein kann. Für die beiden methyelfreien Verbindungen lag eine Vergleichsmöglichkeit bereits vor.

C. Zusammenfassung

Es wird die Darstellung von bicyclischen Fünfringen, der 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.]octane (Cyclopentano-2,3-pyrrolidine) beschrieben, wofür drei grundsätzliche Methoden angegeben werden.

Allen drei Synthesemöglichkeiten gemeinsam sind Ringschlüsse bzw. Massnahmen, die zum heterocyclischen Ring führen, während der zweite Ring, der Kohlenstoffisocyclus, bereits vorgebildet ist. Bei den Synthesen entstehen zunächst stets Oxo-Verbindungen, die 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]octane (Cyclopentano-2,3-pyrrolidone (5)).

Synthese I:

Die Cyclisierung zum heterocyclischen Ring kommt durch Einwirkung von primären Aminen oder Ammoniak auf 2-Oxo-cyclopentan-1-essigsäure oder deren Ester unter gleichzeitiger Reduktion mit Wasserstoff und Raney-Nickel als Katalysator zustande. Der Umsatz wird im Autoklaven bei Anfangswasserstoffdrücken zwischen 70 und 110 at bei mittleren Temperaturen ausgeführt.

Es werden zwei Modellfälle dieser Reaktion mit primären aromatischen Aminen, einer mit einem aliphatischen Amin und der Umsatz mit Ammoniak gezeigt.

Synthese II:

Diese bedient sich der Austauschbarkeit des Ringsauerstoffes in einem Lacton durch primäre Amine oder Ammoniak. Als Lacton wurde hier ein Bicyclus, das 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäurelacton gewählt. Für diese Synthese werden drei Varianten genannt:

- a. Die Umsetzung des Lactons mit den primären Aminen in der Hitze und bei Gegenwart von H^+ -Ionen (Chlor- und Bromhydrate der Basen) als Katalysator.
Diese Methode erwies sich als durchführbar bei aromatischen Aminen.
- b. Der Umsatz des Lactons mit den primären Aminen bei höherer Temperatur unter Druck. Dieser wird als möglich gezeigt bei Anilin, einem aliphatischen Amin und Ammoniak.
- c. Die Reaktion des Lactons mit Ammoniak in Formamid als Lösungsmittel unter Druck.

Synthese III:

Diese beruht auf der Ringbildung infolge Wasserabspaltung aus 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäureamiden durch Erhitzen in bestimmten Temperaturbereichen. Ihre Durchführbarkeit wird am aromatisch substituierten und unsubstituierten 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäureamid gezeigt.

Die bei diesen Verfahren zunächst entstehenden 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octane wurden mit Lithiumaluminiumhydrid zu den entsprechenden 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.]-octanen reduziert. Diese wurden als Pikrate, Pikrolonate und Jodmethylate isoliert. Der Grundkörper des ganzen Systems, das 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.]-octan, wurde dargestellt und als Pikrat und als Pikrolonat charakterisiert; es liegt in der cis-Konfiguration vor.

Bei den verschiedenen Reaktionen entstanden auch des öfteren Nebenprodukte, die analytisch erfasst wurden, aber zum Teil auch mit Hilfe ihrer Spektren nicht genau bestimmt werden konnten.

Beim Studium der Synthesemöglichkeiten für die bicyclischen Pyrrolidone entstanden oft als Hauptprodukt die mit den 2,3-Trimethylen-pyrrolidonen isomeren offenen Cyclopenten(1)-1-essigsäure-amide. Sie wurden durch Reduktion in die β -Cyclopenten(1)-N-äthyl-amine übergeführt und als Salze definiert.

Zur Ermittlung der Konstitution der gewonnenen Produkte wurden deren Ultra-rot- und Ultraviolett-Spektren ausgewertet. An Hand ihrer Daten und spezieller chemischer Methoden wird der Bau der einzelnen Verbindungen bewiesen.

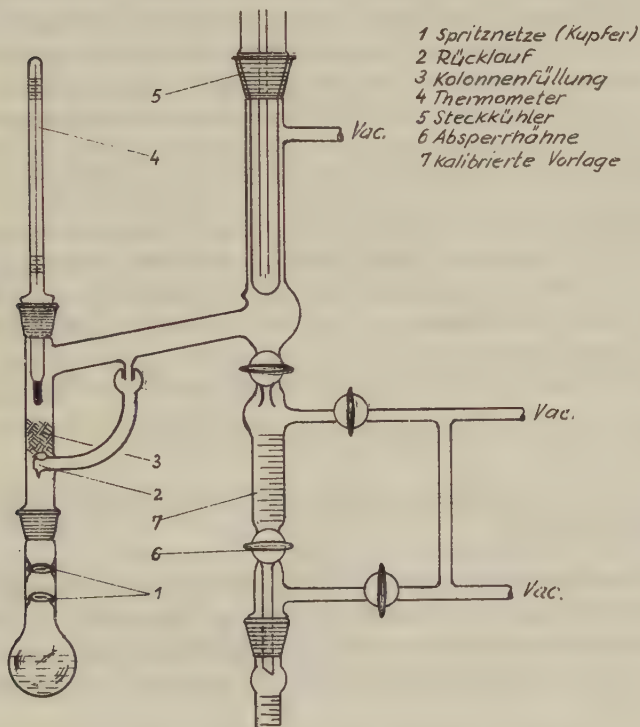
Die besonderen sterischen Verhältnisse der hier in Betracht kommenden mono- und bicyclischen Verbindungen werden eingehend besprochen.



Praktischer Teil

Beschreibung der Apparatur für die Mikrodestillationen

Für die fraktionierte Destillation kleiner Substanzmengen von 1-5 ml wurde ein Gerät benützt, das nach Arbeiten von E.KRELL ²⁴⁾ gebaut war und mit einer besonderen Methode benützt wurde.



Es besitzt als Besonderheit die Möglichkeit der Destillation bei unendlichem Rücklaufverhältnis am Beginn und in jeder Phase der Arbeit. Es lassen sich so einmal die Temperatur des Siedebeginns exakt feststellen und durch die Einstellungsmöglichkeit einer bestimmten Belastung und eines bestimmten Rücklaufverhältnisses reproduzierbare Bedingungen schaffen.

A. Synthesen der 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octane (VII)

I. Umsetzungen der 2-Oxo-cyclopentan-1-essigsäure (IV)

a. Mit primären aromatischen Aminen

2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (VIIa)

1. Versuch.

4 g 2-Oxo-cyclopentan-1-essigsäure (1/38 Mol) wurden in 25 ccm Methanol gelöst und mit 10 g Anilin (4/38 Mol) vermischt. Die Lösung wurde sodann in einem 50 ccm Schüttelautoklaven mit etwas weniger als 1 g frisch bereitetem Raney-Nickel Katalysator⁺⁾ versetzt und bei 70 at Wasserstoffanfangsdruck langsam auf 50⁰ erhitzt. Es zeigte sich keinerlei H₂-Aufnahme. Die Temperatur wurde sodann auf 135⁰ gesteigert, wobei bei mässig schneller Wasserstoffaufnahme die Reaktion nach 4 Stunden unter raschem Schütteln beendet war. Während der Reaktion wurde der H₂-Druck zwischen 50 und 80 at gehalten.

Das braun gefärbte Reaktionsprodukt wurde nun vom Katalysator abfiltriert und auf etwa 20 ccm eingeeengt. Es zeigten sich keine festen Produkte. Nach dem Abziehen des restlichen Lösungsmittels wurde im Hochvakuum fraktioniert. Bei dieser Vordestillation wurden neben Anilin als überschüssigem Ausgangsprodukt im wesentlichen 2 Hauptfraktionen mit grossem Siedepunktsintervall gewonnen: 120-145⁰/0.2 Torr und 150-165⁰/0.2 Torr. Der Rest bestand aus festem harzigem Rückstand, der auch oberhalb 280⁰ Badtemperatur (bei 0.1 Torr) nicht überging.

Aus der ersten Hauptfraktion gelang es nicht, einheitliche stickstoffhaltige Verbindungen zu gewinnen.

Die zweite Hauptfraktion wurde ebenfalls mehrmals fraktioniert. Es konnte ein farbloses zähes Öl mit einem konstanten Sdp. von 149-152⁰/0.007 Torr isoliert werden. Im Eisschrank erstarrte dieses Öl. Die Substanz erwies sich als das erwartete 2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (VIIa). Die Ausbeute betrug 34% d.Th.

4.930 mg Substanz:	13.95 mg CO ₂ ,	3.24 mg H ₂ O.
3.294 mg Substanz:	0.216 ccm N ₂	(22 ⁰ /725 mm).

C₁₃H₁₅NO (201.26)

Ber.:	C	77.55	H	7.51	N	6.96%
Gef.:	C	77.23	H	7.36	N	7.07%

^{+) Der Katalysator wurde nach einer Vorschrift von L.W. COVERT und H. ADKINS^{6 5)} bereitet.}

Der feste Rückstand wurde in Benzol gelöst und mit A-Kohle von den Verunreinigungen befreit, das Benzol abgezogen und aus Äthanol und Cyclohexan umkristallisiert bis die Substanz einen konstanten Schmp. von 98° hatte. Diese Verbindung ist das Cyclopenten(1)-1-essigsäureanilid (VIIIa). Ein Misch-Schmp. mit einer aus einer anderen Reaktion (Seite 43) gewonnenen Substanz dieser Konstitution zeigte keine Depression. Die Ausbeute betrug 8%.

2. Versuch.

Zu 4 g 2-Oxo-cyclopentan-1-essigsäure (1/38 Mol), gelöst in 20 ccm 20proz. wässrigen Äthanol, wurden 15 g Anilin (6/38 Mol) gegeben und diese Lösung in einem Schüttelautoklaven mit etwa 1 g Raney-Nickel-Katalysator versetzt. Bei einem H_2 -Anfangsdruck von 70 at war nach 5 Stunden bei einer Temperatur von $110-120^{\circ}$ die Reaktion beendet. Der H_2 -Druck wurde während der Reaktion nie unter 60 at gesenkt. Der Maximaldruck betrug 100 at.

Das Reaktionsprodukt wurde bei der Aufarbeitung wie beim vorigen Versuch behandelt. Der Anteil an Verharzungsprodukten war grösser als dort. Es konnte durch mehrmaliges Fraktionieren das 2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (VIIa) isoliert werden. Die Ausbeute betrug 20%. Die Identität mit der gleichen Verbindung die im Versuch 1 entstanden war, wurde durch ein Vergleichsspektrum (IR) bewiesen.

Cyclopenten(1)-1-essigsäureanilid entstand unter diesen Bedingungen nicht.

2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (VIIb)

Zu 14 g 2-Oxo-cyclopentan-1-essigsäure, gelöst in 10 ccm Wasser, wurden 20 g Benzylamin gegeben und das Gemisch im Autoklaven mit 1.5 g Raney-Nickel bei 70 at Anfangswasserstoffdruck langsam erhitzt. Ab 105° beginnt die H_2 -Aufnahme zunächst langsam und wird bei Erhöhung der Temperatur auf $150-165^{\circ}$ zügig. Nach etwa 3 Stdn. ist die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen, wobei der H_2 -Druck während der Reaktion immer zwischen 70 und 90 at gehalten wurde.

Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde nun vom Katalysator abfiltriert, im Wasserstrahlvakuum das Lösungsmittel abgezogen und die restliche flüssige Substanz fraktioniert destilliert. Nach Abtrennung des überschüssigen Benzylamins, wurden innerhalb von 3 grossen Siedepunktsintervallen drei Fraktionen aufzufangen.

1. $100-125^{\circ}/0.3$ Torr;
2. $140-150^{\circ}/0.3$ Torr;
3. $155-170^{\circ}/0.3$ Torr.

Diese Fraktionen wurden nun einzeln in dem Apparat nach KRELL nochmals der fraktionierten Destillation unterworfen. Dabei konnten folgende 3 Substanzen isoliert werden: Aus der ersten Fraktion ging zwischen 110 und 120⁰/0.4 Torr eine Verbindung über, aus der nach einiger Zeit ein Körper auskristallisierte, der nach Umkristallisation aus Methanol und Aceton einen Schmp. von 95-96⁰ zeigte. Es handelte sich hier um das 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-benzylamid (VIb), eine farblose kristalline Substanz; ein Misch-Schmp. mit einer aus einer anderen Synthese (Seite 56) gewonnenen Verbindung ergab keine Depression. Die Ausbeute betrug 14%.

4.513 mg Substanz: 11.90 mg CO₂, 3.24 mg H₂O.
5.066 mg Substanz: 0.276 ccm N₂ (26⁰/727 mm).

C₁₄H₁₉NO₂ (233.30)

Ber.:	C	72.07	H	8.21	N	6.00%
Gef.:	C	71.96	H	8.03	N	5.95%

Aus der 2. Fraktion wurde eine Substanz mit der Summenformel C₂₃H₃₀N₂O₂ (XXII) und einem Sdp. von 144-148⁰/0.3 Torr als eine in der Vorlage nach einiger Zeit gelblich werdende Flüssigkeit isoliert; sie konnte nicht näher definiert werden. Die Ausbeute betrug 11%.

5.132 mg Substanz: 14.25 mg CO₂, 3.69 mg H₂O.
3.880 mg Substanz: 0.277 ccm N₂ (22⁰/709 mm).

C₂₃H₃₀N₂O₂ (366.49)

Ber.:	C	75.37	H	8.25	N	7.65%
Gef.:	C	75.78	H	8.05	N	7.70%

Die Destillation der 3. Fraktion ergab das erwartete 2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (VIIb), als eine helle ölige Flüssigkeit; sie erstarrte im Eisschrank zu einer farblosen Masse von wachsähnlicher Konsistenz. Der Sdp. war bei 160-161⁰/0.1 Torr konstant. Die Ausbeute betrug 62%, berechnet auf die Oxo-Säure.

5.216 mg Substanz: 14.86 mg CO₂, 3.64 mg H₂O.
4.780 mg Substanz: 0.282 ccm N₂ (22⁰/723 mm).

C₁₄H₁₇NO (215.28)

Ber.:	C	78.10	H	7.96	N	6.51
Gef.:	C	77.74	H	7.81	N	6.49

b. Mit primären aliphatischen Aminen und Ammoniak

2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan (VIIc)

14 g 2-Oxo-cyclopentan-1-essigsäure (1/10 Mol) und 25 ccm 30proz. Methylaminlösung (wässrig) (2.5/10 Mol) wurden in einem 50 ccm Autoklaven mit 1.5 g Raney-Nickel-Katalysator versetzt und mit einem Anfangswasserstoffdruck von 95 at langsam erhitzt. Unter raschem Schütteln beginnt bei 50⁰ die H₂-Aufnahme und wird bei 100⁰ sehr rasch. Nach 30 Min. waren etwa 2400 ccm H₂ verbraucht; es entspricht dies der berechneten Menge. Während der Reaktion wurde darauf gesehen, dass der H₂-Druck zwischen 85 und 100 at blieb. Nach Beendigung der Hydrierung wurde anschliessend noch $\frac{1}{2}$ Stunde auf 120⁰ weiter erhitzt, wobei der Manometerdruck konstant blieb.

Nachdem nach dem Erkalten das Reaktionsprodukt vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen war, wurde das leicht braun gefärbte, flüssige Produkt über einer Widmerspirale in grosse Fraktionen vordestilliert. Die Hauptfraktion mit einem Sdp. von 112-118⁰/0.2 Torr, die 85% des Destillats ausmachte, war noch mit geringen Mengen von Substanzen verunreinigt, die auch bei den folgenden Destillationen nur sehr schwer abzutrennen waren. Nach dreimaligem sorgfältigen Fraktionieren im HV konnte das 2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan (VIIc) rein isoliert werden.

Die Substanz ist eine wasserhelle, leicht bewegliche Flüssigkeit mit einem Sdp. von 59-62⁰/0.005 Torr bzw. 73-75⁰/0.06 Torr. Die Ausbeute betrug 74%, bezogen auf das reine Endprodukt. Oberhalb 300⁰ Badtemperatur tritt i. Vak. eine sehr rasche Zersetzung der Substanz ein. $n_D^{25} = 1.4771$.

4.593 mg Substanz: 11.64 mg CO₂, 3.80 mg H₂O.
1.540 mg Substanz: 0.137 ccm N₂ (21⁰/724 mm).

C₈H₁₃NO (139.19)

Ber.:	C	69.02	H	9.41	N	10.07%
Gef.:	C	69.16	H	9.26	N	9.84%

2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan (VIIId)

1. Versuch.

In eine 25proz. wässrige Ammoniaklösung wurde bei -10⁰ bis zur Sättigung Ammoniak aus der Bombe eingeleitet und in 20 ccm dieser Lösung 12 g 2-Oxo-cyclopentan-1-essigsäure zur Lösung gebracht. Diese Mischung wurde nun in einem 50 ccm Schüttelautoklaven mit etwa 1 g Raney-Nickel-Katalysator versetzt und mit einem Wasserstoffanfangsdruck von 110 at langsam bis 100⁰ angeheizt. Ab hier beginnt eine zögernde Aufnahme des H₂. Die Temperatur wurde

nun bis 150° gesteigert, wobei die Aufnahme immer schneller wird und nach 1.5 Stunden die Hydrierung praktisch beendet ist. Es wurde darauf geachtet, dass der H₂-Druck während des Umsatzes nicht unter 100 at sank. Um die Reaktion zu Ende zu führen wurde noch 1/2 Stunde weitererhitzt. Der nach dem Erkalten abgelesene Manometerstand entsprach der theoretisch zu verbrauchenden Menge an Wasserstoff.

Das Reaktionsprodukt wurde vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. weggenommen; das verbleibende, leicht gelbbraun gefärbte ölige Produkt wurde im HV vordestilliert. Zuerst gingen noch etwa 0.5 g Ausgangsmaterial über. Der Rest bestand aus 2 Hauptfraktionen von den Sdp. 115-118°/0.6 Torr und 120-135°/0.8 Torr; erstere als zähes Öl übergehend und letztere als eine im Kühler und in der Vorlage fest werdende Substanz. Im Kolben blieb noch ein recht beträchtlicher, brauner, nicht destillierbarer Rückstand.

Zur Reinigung wurden diese beiden Fraktionen nochmals fraktioniert destilliert. Es konnte mit einem Sdp. von 94-95°/0.001 Torr ein stickstoffreies, farbloses zähes Öl mit der Summenformel C₁₄H₂₀O₅ (XXIII) isoliert werden. Die Ausbeute betrug 15% d.Th.

4.336 mg Substanz: 10.06 mg CO₂, 2.96 mg H₂O.

C₁₄H₂₀O₅ (268.30)

Ber.: C 62.67 H 7.50%

Gef.: C 63.32 H 7.64%

Die erwartete Substanz, das 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan (VII d) konnte bei der nochmaligen Destillation der 2. Fraktion rein erhalten werden. Es ist ein bei 107-108°/0.009 Torr schwer übergehendes farbloses Öl, welches in der Vorlage alsbald erstarrt und einen Schmp. von 49-50° zeigt. Die Verbindung ist stark hygroskopisch. Die Ausbeute betrug 27% an reinem Produkt.

4.384 mg Substanz: 10.76 mg CO₂, 3.61 mg H₂O.

4.212 mg Substanz: 0.422 ccm N₂ (24°/719 mm).

C₇H₁₁NO (125.17)

Ber.: C 67.17 H 8.86 N 11.19%

Gef.: C 66.98 H 9.21 N 10.92%

2. Versuch.

2 g 2-Oxo-cyclopentan-1-essigsäure-äthylester (IVa) wurden mit 15 ccm einer bei 0° gesättigten wässrigen NH₃-Lösung und 0.5 g Raney-Nickel Katalysator in einen 50 ccm Schüttelautoklaven gebracht; bei einem Wasserstoffanfangedruck von 100 at wurde langsam bis 140° angeheizt. Die H₂-Aufnahme ist dabei

mässig schnell. Nach 4 Stunden war bei dieser Temperatur die Reaktion beendet.

Die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes wurde wie im vorhergehenden Versuch durchgeführt. Es konnte nach zweimaligem Fraktionieren das 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octan (VIId) mit einer Ausbeute von 22% gewonnen werden. Sein Schmp. betrug 48-50°; ein Misch-Schmp. mit dem aus der vorigen Reaktion gewonnenen Produkt zeigte keine Depression.

Definierte Nebenprodukte wurden nicht festgestellt.

II. Umsetzungen des 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäurelactons (V)

1. Mit primären Aminen und deren halogenwasserstoffsäuren Salzen

a. Mit aromatischen Aminen

Cyclopenten(1)-1-essigsäureanilid (VIIIa) ⁺⁾

4 g 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäurelacton wurden mit 11.5 g frisch destilliertem Anilin und 6 g Anilinchlorhydrat 8 Stunden unter Rückfluss auf 180° (Badtemperatur) erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch in 60 ccm 2n HCl gegossen und die salzsaure Lösung mehrere Male ausgeäthert. Zur Verbesserung der Ausbeute wurde der noch ungelöst gebliebene schmierige Anteil mit 20 ccm Methanol gelöst, mit 50 ccm Äther versetzt und 2mal mit je 30 ccm 2n HCl durchgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit 50 ccm 3proz. Na₂CO₃-Lösung behandelt um restliches HCl zu entfernen.

Der mit geglühtem Na₂SO₄ getrocknete Ätherauszug wurde auf 10 ccm eingengt. Das Cyclopenten(1)-1-essigsäureanilid (VIIIa) kristallisiert nach längerem Stehen im Eisschrank in feinen, farblosen Nadeln aus; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther/Alkohol blieb der Schmp. bei 98° konstant. Die Ausbeute betrug 54%, bezogen auf das eingesetzte Lacton.

4.438 mg Substanz:	12.631 mg CO ₂ ,	2.901 mg H ₂ O.
3.872 mg Substanz:	0.247 ccm N ₂	(29°/718 mm).
3.532 mg Substanz:	0.238 ccm N ₂	(28°/720 mm).

C₁₃H₁₅NO (201.26)

Ber.:	C	77.55	H	7.51	N	6.96%
Gef.:	C	77.55	H	7.32	N	6.81 / 7.23%

⁺⁾ Die Verbindung wurde früher als 2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octan angesprochen. Vergl. Dipl. Arbeit G. RÖDL, Universität München 1955.

2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octan (VIIa)

Die Ätherlösung des Reaktionsproduktes des obigen Ansatzes wurde, nachdem das Cyclopenten(1)-1-essigsäureanilid abgetrennt war, auf ein ganz kleines Volumen eingeeengt; es zeigten sich keine Kristalle mehr. Nun wurde im Wasserstrahlvakuum das restliche anhaftende Lösungsmittel abgezogen und das übriggebliebene zähe braune Produkt im Hochvakuum destilliert. Es geht nach Abtrennung einer sehr niedrig siedenden Fraktion ein Produkt vom Sdp. 156-158⁰/0.01 Torr bzw. 150-154⁰/0.008 Torr über. Diese Substanz wurde durch nochmaliges vorsichtiges Destillieren aus einem Kölbchen mit angeschmolzener doppelter Vorlage gereinigt. Sie erwies sich als das 2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octan (VIIa). Es war in einer Ausbeute von 8% entstanden.

3.630 mg Substanz: 10.276 mg CO₂, 2.499 mg H₂O.
4.630 mg Substanz: 0.284 ccm N₂ (25⁰/715 mm).

C₁₃H₁₅NO (201.26)

Ber.:	C	77.55	H	7.51	N	6.96%
Gef.:	C	77.25	H	7.70	N	6.61%

Weitere Ansätze mit Anilin.

(Die Identität des Cyclopenten(1)-1-essigsäureanilids (VIIIa) wurde jedesmal durch einen Misch-Schmp. mit dem gleichen, auf Seite 43 beschriebenen, Produkt festgelegt. Der Beweis für das entstandene 2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octan (VIIa) wurde durch Sdp.-Vergleich und Vergleich des IR-Spektrums mit der eben vorher beschriebenen gleichen Substanz erbracht.)

1. Versuch.

4 g Lacton (V), 4.5 g Anilin und 4 g Anilinium-chlorid wurden 8 Stunden auf 160⁰ (Badtemp.) erhitzt. Aufarbeitung wie oben. Es entstanden 43% der Cyclopenten-Verbindung (VIIIa) und 10% des Lactams (VIIa).

2. Versuch.

3.75 g Lacton, 2 g Anilin und 2.5 g Anilinium-bromid wurden 6 Stunden auf 150⁰ (Badtemp.) erhitzt. Aufarbeitung wie gewöhnlich. Es konnten 60% der Cyclopenten-Verbindung (VIIIa) und 6% des Lactams (VIIa) gewonnen werden.

3. Versuch.

3.75 g Lacton und 5 g Anilinium-bromid wurden während 6 Stunden auf 170⁰ (Badtemp.) erhitzt. Bei der Aufarbeitung zeigt sich, dass 80% des Lactons sich nicht umgesetzt hatten; aus dem Rest konnte kein Lactam (VIIa) isoliert werden.

4. Versuch.

2.5 g Lacton, 3.5 g Anilin und 2.5 g Anilinium-jodid wurden 5 Stunden auf 150° erhitzt. Das Reaktionsprodukt färbt sich schwarz und wird harzig. Aus den Produkten dieser Folgereaktionen konnte kein einheitlicher Körper isoliert werden.

Substanz: $C_{13}H_{20}N_2O_3$ (XXIV)

2.5 g Lacton (V), 6 g Anilin und 3 g Anilinium-chlorid wurden während 10 Stunden auf 220° (Badtemperatur) erhitzt. Ein merklicher Teil verharzte. Nach der üblichen Aufarbeitung des Reaktionsproduktes kristallisierte nach längerer Zeit die Substanz $C_{13}H_{20}N_2O_3$ (XXIV) in farblosen Stäbchen aus. Mehrmals aus Äther/Methanol umkristallisiert zeigte sie einen Schmp. 214°. Die auf das Lacton berechnete Ausbeute betrug 20%.

4.247 mg Substanz: 9.660 mg CO_2 , 3.159 mg H_2O .
2.473 mg Substanz: 0.240 ccm N_2 (22°/ 710 mm).

$C_{13}H_{20}N_2O_3$ (252.30)

Ber.:	C	61.88	H	7.99	N	11.10%
Gef.:	C	62.06	H	8.32	N	10.49%

Die restliche Ätherlösung wurde weiter eingeeengt; es fielen farblose Nadeln aus; sie zeigten einen Schmp. 98° und waren mit Cyclopenten(1)-1-essigsäure-anilid (VIIIa) identisch, wie durch Misch-Schmp. festgestellt wurde. Die Ausbeute betrug noch 18%.

Bei der weiteren Aufarbeitung — wie üblich durch Destillation — konnte kein Lactam (VII) mehr isoliert werden.

Cyclopenten(1)-1-essigsäure-benzylamid (VIIIb)

1. Versuch.

2.6 g 2-Oxy-cyclopentan-1-essigsäurelacton, 7 g gereinigtes Benzylamin und 4 g Benzylamin-chlorhydrat wurden gemischt und 8 Stdn. unter Rückfluss auf 160° gehalten.

Das Reaktionsprodukt wurde nach dem Erkalten in 60 ccm 1n HCl gegossen und die salzsaure Lösung 3mal ausgeäthert; die noch ungelöst gebliebenen Anteile wurden in wenig Methanol aufgenommen und mit 1n HCl/Äther nochmals durchgeschüttelt; die vereinigten Ätherauszüge mit 2proz. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Einengen auf etw. 20 ccm fallen schon beim Erkalten lange, seidig glänzende, Nadeln aus. Das Reaktionsprodukt Cyclopenten(1)-1-essigsäurebenzylamid (VIIIb) wurde mehrmals aus Methanol

umkristallisiert bis es einen konstanten Schmp. von 79⁰ zeigte. Die Ausbeute betrug 26%, berechnet vom reinen Endprodukt.

3.802 mg Substanz: 10.924 mg CO₂, 2.681 mg H₂O.
3.755 mg Substanz: 0.232 ccm N₂ (23⁰/711 mm).

C₁₄H₁₇NO (215.28)

Ber.:	C	78.11	H	7.96	N	6.51%
Gef.:	C	78.38	H	7.89	N	6.66%

2. Versuch.

2 g Lacton (V), 6 g Benzylamin und 2.2 g Benzylamin-bromhydrat wurden 7 Stunden unter Rückfluss auf 180⁰ (Badtemperatur) erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde wie unter Versuch 1 aufgearbeitet. Der Misch-Schmp. des hier aus Äther auskristallisierenden Cyclopenten(1)-1-essigsäure-benzylamids (VIIIb) mit dem gleichen Produkt aus der vorigen Reaktion ergab keine Depression. Die Ausbeute betrug 22%.

2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octan (VIIb)

Die ätherische Lösung des Reaktionsproduktes des vorhergehenden 1. Versuches, von der bereits das Cyclopenten(1)-1-essigsäure-benzylamid abgetrennt war, wurde nun bis auf wenige ccm eingengt. Es bildete sich nach längerem Stehen im Eisschrank ein Kristallinat, welches aus Alkohol/Aceton umkristallisiert wurde. Die Substanz zeigte dann einen Schmp. von 96⁰ und erwies sich damit als 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-benzylamid (VIb), was durch einen Misch-Schmp. mit einer Verbindung gleicher Konstitution, deren Darstellung auf S. 56 beschrieben ist, bewiesen wurde. Die Ausbeute betrug 22% d.Th.

Das Lösungsmittel wurde nun ganz abgezogen und das restliche Produkt — ein zähes braunes Öl — im Hochvakuum destilliert. Es konnte nach zweimaligem Fraktionieren das 2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octan (VIIb) mit einem Sdp. von 160-161⁰/0.1 Torr isoliert werden. Die Ausbeute betrug rund 5% d.Th., bezogen auf das reine Endprodukt.

4.700 mg Substanz: 13.430 mg CO₂, 3.450 mg H₂O.
3.944 mg Substanz: 0.240 ccm N₂ (25⁰/720 mm).

C₁₄H₁₇NO (215.28)

Ber.:	C	78.11	H	7.96	N	6.51%
Gef.:	C	77.98	H	8.21	N	6.60%

Cyclopenten(1)-1-essigsäure-o-toluidid (VIIIc)

3 g Lacton (V) und 14 g o-Toluidin wurden mit 7 g o-Toluidin-chlorhydrat 8 Stunden unter Rückfluss auf 180° (Badtemperatur) erhitzt.

Nach der Aufarbeitung in üblicher Weise kristallisierte das Cyclopenten(1)-1-essigsäure-o-toluidid (VIIIc) in farblosen kleinen Nadeln aus. Aus Äther/Methanol umkristallisiert, betrug der Schmp. 116°. Die Ausbeute war 32% d.Th.

3.714 mg Substanz: 10.626 mg CO₂, 2.657 mg H₂O.

3.347 mg Substanz: 0.207 ccm N₂ (25°/724 mm).

C₁₄H₁₇NO (215.28)

Ber.:	C	78.10	H	7.96	N	6.51%
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:	C	78.08	H	8.00	N	6.75%
-------	---	-------	---	------	---	-------

Cyclopenten(1)-1-essigsäure-p-toluidid (VIIId) ⁺⁾

2.5 g Lacton (V) wurden mit 12 g p-Toluidin und 6 g p-Toluidin-chlorhydrat 6 Stunden unter Rückfluss auf 210° erhitzt.

Das nach der üblichen Aufarbeitung anfallende Rohkristallisat wurde aus Methanol mehrmals umkristallisiert. Die Ausbeute an reinem Cyclopenten(1)-1-essigsäure-p-toluidid (VIIId) mit einem Schmp. von 142° betrug 28% d.Th.

3.117 mg Substanz: 8.928 mg CO₂, 2.172 mg H₂O.

3.476 mg Substanz: 0.212 ccm N₂ (22°/729 mm).

C₁₄H₁₇NO (215.28)

Ber.:	C	78.10	H	7.96	N	6.51%
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:	C	78.16	H	7.80	N	6.77%
-------	---	-------	---	------	---	-------

Cyclopenten(1)-1-essigsäure-p-Xylidid (VIIIe)

3 g Lacton (V) wurden mit 15 g frisch destilliertem p-Xylidin und 7 g p-Xylidin-chlorhydrat gemischt und 6 Stunden unter Rückfluss auf 180° erhitzt.

Aus dem Reaktionsprodukt wurden das Cyclopenten(1)-1-essigsäure-p-xylidid (VIIIe) in feinen farblosen Nadeln isoliert. Aus Äther mehrmals umkristallisiert, betrug der Schmp. 146°. Ausbeute 26% d.Th.

Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol, schwerer in Äther und unlöslich in Wasser.

⁺⁾ Vgl. Anm. auf Seite 43.

4.270 mg Substanz: 12.289 mg CO₂, 3.180 mg H₂O.
 4.267 mg Substanz: 0.242 ccm N₂ (25⁰/724 mm)

C₁₅H₁₉NO (229.31)

Ber.:	C	78.56	H	8.35	N	6.11%
Gef.:	C	78.54	H	8.33	N	6.19%
	C	78.73	H	8.31		%

b. Mit aliphatischen Aminen

Cyclopenten(1)-1-essigsäure-stearylamid (VIII f)

Eine Mischung von 2 g 2-Oxy-cyclopentan-1-essigsäurelacton, 6 g gereinigtem und destillierten Stearylamin und 3.5 g Stearylamin-chlorhydrat wurden 8 Stunden unter Rückfluss auf 180⁰ (Badtemperatur) erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie beim Versuch mit Anilin (Seite 43) beschrieben. Die dabei auskristallisierenden Produkte waren noch sehr unrein und mussten erst durch oftmaliges Umkristallisieren aus Alkohol/Aceton – wobei immer nur die ersten Anteile verwertet wurden – gereinigt werden. Das Cyclopenten(1)-1-essigsäure-stearylamid konnte in langen farblosen Kristallen vom Schmp. 138⁰ isoliert werden. Die Ausbeute an reinem Produkt war 28%.

3.554 mg Substanz: 10.329 mg CO₂, 3.794 mg H₂O.
 3.643 mg Substanz: 0.136 ccm N₂ (22⁰/698 mm).

C₂₅H₄₇NO (377.63)

Ber.:	C	79.51	H	12.23	N	3.71%
Gef.:	C	79.33	H	11.94	N	3.98%

Bei der Destillation der gesamten restlichen Substanz ergaben sich keine definierten Verbindungen mehr.

Mit Stearylamin: Verbindung C₁₇H₃₃NO₂ (XXI).

In einem Bombenrohr wurden 3 g Lacton (V), 7 g Stearylamin und 4 g Stearylamin-chlorhydrat gemischt und 3 Stunden auf 150⁰ erhitzt. Das resultierende dunkel gefärbte Reaktionsgemisch wurde nun mit 50 ccm 2n HCl behandelt und mit sehr viel Äther geschüttelt. Es zeigte sich, dass dadurch das anfänglich in beiden Phasen unlösliche langsam in Lösung gebracht werden konnte. Der Äther wurde abgetrennt, getrocknet und auf 30 ccm eingengt. Es kristallisierten weisse Stäbchen aus, die aus Äther und dann aus Alkohol gereinigt wurden. Der Schmp. der Verbindung C₁₇H₃₃NO₂(XXI) betrug 154⁰. Die Ausbeute an diesem Körper war 40% d.Th..

3.202 mg Substanz: 8.277 mg CO₂, 3.736 mg H₂O.
 4.052 mg Substanz: 0.176 ccm N₂ (23⁰/726 mm).

C₁₇H₃₉NO₂ (289.49)

Ber.:	C	70.53	H	13.58	N	4.84%
Gef.:	C	70.54	H	13.06	N	4.79%

Auch hier ergaben sich wieder eine ganze Anzahl von undefinierten mengenmässig kleineren Nebenprodukten, jedoch ohne Lactamstruktur.

Prüfung mit Brom auf Doppelbindungen

Die betreffenden Substanzproben (jeweils etwa 5 mg) wurden in Chloroform gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von wenig Brom in viel Chloroform versetzt. Als positiv für Doppelbindungen wurde nur eine rasche Entfärbung innerhalb weniger Sekunden gewertet.

Mit Benzylamin: Verbindung C₁₉H₂₁NO₂ (XX)

5 g Lacton (V), 10 g destilliertes Benzylamin und 5 g Benzylamin-chlorhydrat wurden in einem Bombenrohr 5 Stunden auf 150⁰ erhitzt. Nach dem üblichen Gang der Aufarbeitung schieden sich beim Einengen des Äthers noch bei grösserem Volumen der Lösung bald farblose Kristalle ab. Durch öfteres Umkristallisieren aus Methanol wurden sie von den braunen Verunreinigungen befreit. Der Schmp. der Verbindung C₁₉H₂₁NO₂ (XX) betrug 236⁰. Das Produkt war chlorfrei. Die Ausbeute war 65% d.Th..

3.185 mg Substanz: 9.017 mg CO₂, 1.957 mg H₂O.
 4.118 mg Substanz: 0.179 ccm N₂ (24⁰/724 mm).

C₁₉H₂₁NO₂ (295.37)

Ber.:	C	77.26	H	7.16	N	4.74%
Gef.:	C	77.26	H	6.87	N	4.76%

Beim weiteren Einengen der Ätherlösung kristallisierten noch in sehr kleinen Mengen andere Substanzen, die jedoch keine Lactamstruktur aufwiesen.

2. Mit primären Aminen und Ammoniak unter Anwendung von Druck ohne Zusatz von Säuren

a. Mit aromatischen Aminen

Substanz $C_{13}H_{13}NO$ (XXV)

In einem Einschlussrohr wurden 4 g 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-lacton (V) und 4 g Anilin 8 Stunden auf 220° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der schwarzgefärbte flüssige Inhalt mit 50 ccm 1n HCl und 100 ccm Äther behandelt; die salzsaure Lösung wurde noch einmal ausgeäthert, gewaschen, getrocknet und auf wenige ccm eingeeengt. Es fielen feine Nadeln aus, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol einen Schmp. von 165° zeigten. Ausbeute 16% d.Th.

3.572 mg Substanz:	10.202 mg CO_2 ,	1.838 mg H_2O .
4.199 mg Substanz:	0.265 ccm N_2	($25^{\circ}/722$ mm).

$C_{13}H_{13}NO$ (199.24)

Ber.:	C	78.36	H	6.57	N	7.03%
Gef.:	C	77.94	H	5.76	N	6.87%

2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan (VIIa)

In einem Einschlussrohr wurden 4 g Lacton (V) und 4 g Anilin 8 Stunden auf 150° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie im vorigen Versuch. Aus der ätherischen Lösung des Reaktionsprodukts kristallisierte mit einem Schmp. von 98° das Cyclopenten(1)-1-essigsäure-anilid in einer Ausbeute von 14%. Der Rest wurde im Hochvakuum destilliert, wobei das 2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan mit einem Sdp. von $174-177^{\circ}/0.2$ Torr gewonnen werden konnte. Ausbeute etwa 10%.

4.730 mg Substanz:	13.448 mg CO_2 ,	3.360 mg H_2O .
4.088 mg Substanz:	0.264 ccm N_2	($27^{\circ}/723$ mm).

$C_{13}N_15NO$ (201.26)

Ber.:	C	77.55	H	7.51	N	6.96%
Gef.:	C	77.59	H	7.95	N	6.99%

2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-benzylamid (VIb)

1. Versuch.

Eine Mischung von 4 g 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäurelacton (V) und 8 g Benzylamin wurden im Einschlussrohr 5 Stunden auf 100° erhitzt. Das erkal-

tete Reaktionsprodukt wurde mit sehr viel Äther und wenig Methanol herausgelöst und diese Lösung mit 100 ccm 2n HCl behandelt, der salzsaure Auszug nochmals ausgeäthert, die Ätherlösungen gewaschen und getrocknet. Beim Einengen auf etwa 25 ccm konnte ein Kristallisat isoliert werden, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol und Aceton den Schmp. 96⁰ zeigte. Es handelte sich um das 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-benzylamid (VIb). Ein Misch-Schmp. mit einer anderen Probe gleicher Konstitution (Seite 56) ergab keine Depression. Die Ausbeute betrug 76% d.Th..

Sonst konnten keine kristallinen Verbindungen mehr festgestellt werden. Auch die Destillation der restlichen Lösung erbrachte keine definierten Produkte.

2. Versuch.

4g Lacton (V) und 4.5g Benzylamin wurden im Einschlussrohr 3 Stunden auf 165⁰ erhitzt. Es entstanden sehr viele Verharzungsprodukte. Die weitere Aufarbeitung wurde wie im 1. Versuch gehandhabt. Es ergaben sich ausser einer mässigen Ausbeute von 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-benzylamid keine definierten Produkte mehr.

3. Versuch.

4g Lacton (V) und 4g Benzylamin wurden im Einschlussrohr 4 Stunden auf 230⁰ erhitzt. Das erkaltete Reaktionsprodukt war sehr stark verharzt. Die Aufarbeitung wurde wieder wie beim 1. Versuch durchgeführt. Es ergaben sich keine definierten Produkte.

b. Mit aliphatischen Aminen und Ammoniak

2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan (VIIc)

1. Versuch.

Zu 7g 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäurelacton wurden in einem 100 ccm-Autoklaven 3g Methylamin, das durch Auftropfen einer gesättigten Methylammoniumchlorid-Lösung auf NaOH und nachfolgendem Trocknen im NaOH-Turm dargestellt und in einer Kältemischung kondensiert wurde, gegeben. Diese Mischung wurde nun langsam angeheizt und während 7 Stunden auf 260-280⁰ gehalten. Der Druck stieg dabei maximal auf 46 at an.

Nach dem Erkalten wurde das überschüssige Methylamin abgeblasen und das Reaktionsprodukt bei 0.1 Torr 15 Min. lang auf 30⁰ erhitzt, um das restliche Methylamin weitgehend zu entfernen. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde anschliessend über eine 15 cm lange Widmerspirale im Hochvakuum fraktioniert.

1. Fraktion: 0.2 Torr, $\rightarrow$ 44⁰
2. Fraktion: 0.1 Torr, 78- 84⁰ Zuerst farbloses, dann leicht gelblich werdendes, konst. übergehendes Produkt.
3. Fraktion: 0.6 Torr, 130-137⁰ Konst. siedendes, leicht gelbliches Produkt.
4. Fraktion: 0.6 Torr, 138 $\rightarrow$ Substanz wird in der Vorlage braun und zähe.

Die beiden Fraktionen 2 und 3 wurden nun durch Ausschütteln ihrer ätherischen Lösungen mit 1n HCl getrennt gereinigt; anschliessend wurden die Ätheranteile mit 5proz. Na₂CO₃ Lösung gewaschen und getrocknet. Sodann wurden sie getrennt einer fraktionierten Destillation unterworfen. Es konnten dabei 2 reine Substanzen isoliert werden.

Aus Fraktion 2 wurde das 2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3]-octan als eine hellgelbe, bewegliche Flüssigkeit mit einem Sdp. 94-96⁰/0.25 Torr gewonnen.

Die Ausbeute an dieser Substanz betrug 32% d.Th.

4.008 mg Substanz: 10.154 mg CO₂, 3.274 mg H₂O.
 4.232 mg Substanz: 0.405 ccm N₂ (24⁰/716 mm).

C₈H₁₃NO (139.19)

Ber.:	C	69.02	H	9.41	N	10.07%
Gef.:	C	69.13	H	9.14	N	10.36%

Aus der Vorfraktion 3 konnte die Verbindung C₁₅H₂₃NO₃ (XXVI) als konstant übergehendes gelbliches Öl mit einem Sdp. von 135-137⁰/0.6 Torr isoliert werden. Die Ausbeute daran betrug 28% d.Th.

4.500 mg Substanz: 11.116 mg CO₂, 3.635 mg H₂O.
 4.367 mg Substanz: 0.204 ccm N₂ (22⁰/715 mm).

C₁₅H₂₃NO₃ (265.34)

Ber.:	C	67.89	H	8.74	N	5.28%
Gef.:	C	67.41	H	9.03	N	5.09%

2. Versuch.

In einem Einschlussrohr wurden auf 7 g 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-lacton 5 g Methylamin — wie im vorigen Versuch dargestellt — aufkondensiert. Die Reaktionsmischung wurde nun während 2 Stunden auf 280-290⁰ erhitzt und nach dem Erkalten wie beim ersten Versuch behandelt. Es bildeten sich nur wenige Verharzungsprodukte.

Bei der Destillation, nach der Reinigung durch Ausschütteln mit 2n HCl und Äther, ging das 2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan mit einem Sdp. 82-84°/0.1 Torr über. Die Ausbeute betrug 36% d.Th.

3.790 mg Substanz:	9.551 mg CO ₂ ,	2.993 mg H ₂ O.
3.190 mg Substanz:	0.294 ccm N ₂	(22°/728 mm).

C₈H₁₃NO (139.19)

Ber.:	C	69.02	H	9.41	N	10.07%
Gef.:	C	68.77	H	8.84	N	10.21%

Die Bildung des 2.Produkts C₁₅H₂₃NO₃ wie im vorigen Versuch wurde nicht beobachtet.

3. Versuch.

Ansatz wie bei Versuch 2; die Reaktionstemperatur wurde aber auf 200° gesenkt. Statt 4 Stunden wurde 8 Stunden erhitzt. Die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgte ebenfalls wie beim 2.Versuch. Bei der Destillation ergab sich, dass das gewünschte Lactam (VII) nicht entstanden war.

4. Versuch.

In einem Glaseinsatz wurden zu 5 g Lacton (V) 2.5 g Methylamin kondensiert und das Gemisch in einem Autoklaven 4 Stunden auf 260° erhitzt. Der Druck stieg dabei maximal auf 52 at. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt mit viel Äther, der darin nicht gelöste Rest mit Benzol, behandelt. Zurück blieben Verharzungsprodukte und etwas Ammoniumcarbonat.

Zur Aufarbeitung wurden die in Äther löslichen Verbindungen mit 100 ccm Benzol versetzt und der Äther abgezogen. Diese benzolische Lösung wurde nun durch eine Chromatographiersäule mit Al₂O₃ geschickt. Die Farbstoffe wurden im ersten Drittel gut zurückgehalten. Eine leicht gelbliche Zone wandert bis in die Mitte der Säule. Nun wurde mit Benzol, dem 3% Äthanol zugesetzt waren so lange entwickelt bis die gelbliche Zone am untersten Rand der Adsorptionssäule angekommen war. Die in dieser Lösung eluierten Substanzen zeigten keine Reaktion auf Stickstoff. Nun wurde die gelbe Zone mit einer Lösung von 5% Äthanol in Benzol ausgewaschen. Je 15 ccm der jetzt leicht gelblichen Lösung wurden aufgefangen und das Lösungsmittel davon abgezogen. Es waren stickstoffhaltige Verbindungen, deren Menge in den ersten 3 Portionen leicht absank; in der 5.Portion waren keine stickstoffhaltigen Anteile mehr nachzuweisen. Ein weiteres Auswaschen mit mehr Äthanol zeigte, dass keine Stickstoffverbindungen mehr enthalten waren.

Die 3 Portionen mit stickstoffhaltigen Anteilen wurden nun getrennt in kleinen Glaskölbchen mit angeschmolzener Vorlage destilliert. Es zeigte sich dabei, nach-

dem der Verlauf der Siedekurven und die IR-Spektren bei allen 3 Portionen praktisch identisch waren, dass eine Trennung des gesuchten Lactams von basischen Verunreinigungen durch die Adsorptionssäule nicht erfolgt war. Die aus den drei Destillationen herausfraktionierten Anteile an 2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.0-octan] wurden vereinigt und nochmals destilliert.

4.406 mg Substanz: 11.232 mg CO₂, 3.561 mg H₂O.
4.019 mg Substanz: 0.350 ccm N₂ (210°/724 mm).

C₈H₁₃NO (139.19)

Ber.:	C	69.02	H	9.41	N	10.07%
Gef.:	C	69.57	H	9.05	N	9.63%

Der ursprünglich nur in Benzol lösliche kleine Anteil wurde auf dieselbe Art behandelt. Es ergaben sich hieraus keine definierten Verbindungen mehr.

Salze aus 2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan (VIIc)

Beim langsamen Zusammengeben einer ätherischen Pikrinsäurelösung mit der in Äther aufgelösten Substanz bei Siedetemperatur fällt nach einiger Zeit ein gelblicher Niederschlag aus; nach mehrtägigem Stehenlassen im Eisschrank kristallisieren 2 Pikrate. Sie sind in Farbe, Kristallform und Löslichkeit unterscheidbar.

Pikrat 1: Rot-braune Prismen; Schmp. 166°.

3.847 mg Substanz: 6.380 mg CO₂, 1.774 mg H₂O.
3.067 mg Substanz: 0.410 ccm N₂ (230°/721 mm).

C₁₄H₁₆N₄O₈ (368.30)

Ber.:	C	45.65	H	4.38	N	15.21%
Gef.:	C	45.26	H	5.15	N	14.63%
	C	45.10	H	5.12		%

Entspricht 1 Mol Substanz auf 1 Mol Pikrinsäure.

Pikrat 2: Gelbe feine Nadeln; Schmp. 185°.

3.901 mg Substanz: 7.522 mg CO₂, 1.438 mg H₂O.
3.187 mg Substanz: 0.402 ccm N₂ (250°/720 mm).

C₂₂H₂₁N₅O₉ (499.42)

Ber.:	C	52.90	H	4.24	N	14.02%
Gef.:	C	52.62	H	4.15	N	13.69%
	C	52.66	H	4.19	N	14.24%
		52.85		4.35		%

Beide Pikrate sind nur dann rein zu erhalten, wenn sie aus verschiedenen Lösungsmitteln wie Äther, Alkohol und Aceton öfters umkristallisiert werden. Pikrat 1 ist in Äther schwerer löslich als Pikrat 2.

2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan (VIId)

Versuch 1.

In einem Autoklaven wurden zu 10 g Lacton (V) etwa 5 ccm flüssiges Ammoniak (aus der NH_3 -Bombe kondensiert, getrocknet) gegeben. Diese Mischung wurde 6 Stunden zwischen 260 und 270° gehalten. Der Druck stieg dabei auf über 60 at. Nach dem Erkalten wurde der Überschuss an Ammoniak abgelassen und das flüssige, etwas verharzte, braune Reaktionsprodukt in sehr viel Äther und wenig Äthanol gelöst. Der geringe im Autoklaven verbleibende feste Rückstand erwies sich bei der Prüfung mit Säure und Base als Ammoniumcarbonat.

Das mit Äther und Alkohol herausgelöste Reaktionsprodukt wurde nach dem Trocknen — ohne es weiter zu behandeln — auf einige ccm eingeengt. Es fiel das 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäureamid in farblosen Nadeln aus, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol den Schmp. 99° zeigten. Ein Misch-Schmp. mit dem gleichen auf Seite 57 dargestellten Produkt ergab keine Depression. Ausbeute rd. 10%.

Das Lösungsmittel wurde nun ganz abgezogen und die restliche flüssige Substanz der fraktionierten Destillation unterworfen. Nach Abtrennung einer grösseren Vorfraktion mit kontinuierlich steigendem Sdp., ging bei 109-111°/0.015 Torr, das 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan konstant über. In der Vorlage erstarrte das helle zähe Öl allmählich zu derben farblosen Kristallen. Der Schmp. betrug 49-50°, die Ausbeute war 38% d.Th.

3.534 mg Substanz:	8.752 mg CO_2 ,	2.887 mg H_2O
4.626 mg Substanz:	0.498 ccm N_2	(24°/718 mm)
4.122 mg Substanz:	0.431 ccm N_2	(25°/724 mm).

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}$ (125.17)

Ber.:	C	67.17	H	8.86	N	11.19%
Gef.:	C	67.58	H	9.14	N	(11.68)%
						11.41%

Versuch 2.

In einem Ansatz von 5 g Lacton (V) und etw. 2.5 ccm NH_3 (flüssig) wurde die Reaktionstemperatur im Autoklaven auf 320° gesteigert. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben beschrieben. Neben den vielen Verharzungsprodukten konnte das gesuchte Lactam nicht mehr isoliert werden.

Versuch 3.

Ansatz genau wie unter Versuch 2 angegeben, nur die Reaktionstemperatur wurde auf 210° gesenkt. Auch die Aufarbeitung wurde wie unter Versuch 2 gehandhabt. Es entstand kein Lactam — wie ein IR-Spektrum ergab — sondern nur das 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäureamid in einer Ausbeute von 64%.

3. Mit Ammoniak unter Druck und mit Formamid als Lösungsmittel

2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan (VII d)

Zu einer Lösung von 7.5 g Lacton (V) in 10 g frisch destilliertem Formamid wurden 3 g (= etwa 2.5 ccm) getrocknetes NH₃ aufkondensiert. Dieser Ansatz wurde in einem Autoklaven bei Zimmertemperatur mit H₂ bis zu einem Druck von 85 at aufgefüllt. Die Reaktionsmischung wurde nun sehr langsam angeheizt und während 6 Stunden auf einer Temperatur von 230° gehalten; der Druck stieg dabei langsam auf maximal 260 at an und blieb bis am Ende der Reaktionszeit bei diesem Werte. Es trat vermutlich eine Zersetzung des Formamids ein.

Nach dem Erkalten und Abblasen des überschüssigen Ammoniaks wurde das Reaktionsprodukt mit Äther und Alkohol herausgelöst. Ein sehr grosser Teil lag als Verharzungsprodukt vor, das sich in den üblichen Lösungsmitteln nicht löste. Die ätherische Lösung wurde nun mit A-Kohle von den dunklen Farbstoffen befreit, getrocknet und i. Vak. vom Äther und Alkohol getrennt.

Das jetzt zurückbleibende farblose, flüssige Reaktionsprodukt wurde fraktioniert destilliert. Nach einem kurzen Vorlauf ging zwischen 107-110°/0.01 Torr eine Fraktion über, die sich als das 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan erwies. Durch eine nochmalige sorgfältige Destillation wurde das Produkt gereinigt und lag dann mit einem Schmp. von 48-50° vor. Ein Misch-Schmp. mit dem gleichen Produkt (Seite 42) ergab keine Depression. Die Ausbeute betrug 11% d.Th.

III. Umsetzungen der 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäureamide (VI)

1. Darstellung des

2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-benzylamids (VI b)

1. Versuch.

Eine Mischung von 5 g 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäurelacton (V) und 4.5 g frisch destilliertem Benzylamin wurde in einer Bombe 4 Stunden auf 100° erhitzt. Das erkaltete und etwas verharzte Reaktionsprodukt wurde in Äther/Alkohol gelöst, die Lösung in 100 ccm 2n HCl gegossen und mit erneutem Zusatz von Äther geschüttelt, die obere Schicht abgetrennt und das in viel Äther gelöste

Produkt erneut in der gleichen Weise mit 50 ccm 2n HCl behandelt; nach dem Waschen mit wenig Wasser und trocknen der ätherischen Lösung mit Na_2SO_4 kristallisierten schon nach geringem Einengen farblose Tafeln aus, die aus Methanol bis zur Reinheit umkristallisiert wurden.

Der Schmp. war 96^0 ; die Ausbeute betrug 84% d.Th. (reines Endprodukt).

3.349 mg Substanz: 8.898 mg CO_2 , 2.383 mg H_2O .

3.897 mg Substanz: 0.217 ccm N_2 ($22^0/726$ mm).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (233.31)

Ber.:	C	72.08	H	8.21	N	6.00%
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:	C	72.49	H	7.96	N	6.15%
-------	---	-------	---	------	---	-------

2. Versuch.

Eine Mischung von 2 g Lacton (V) und 1.7 g Benzylamin wurde während einer halben Stunde auf $160-170^0$ gehalten. Die Aufarbeitung erfolgte in der gleichen Weise wie sie schon im 1. Versuch beschrieben ist. Beim schwachen Einengen der ätherischen Lösung kristallisierte ebenfalls ein Produkt mit dem Schmp. 96^0 aus. Es zeigte sich im Misch-Schmp. mit dem eben beschriebenen 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-benzylamid (VIb) identisch. Die Ausbeute betrug 54% d.Th.

Darstellung des

2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäureamids (VIc)

In einem Bombenrohr, das mit Kohlensäure Methanol gekühlt war, wurden auf 5 g Lacton (V) 0.5 ccm Ammoniak aus der Bombe aufkondensiert. Es entspricht dies einem Molverhältnis Lacton zu Ammoniak wie 1:1. Diese Reaktionsmischung wurde 4 Stunden auf 200^0 erhitzt und nach dem Erkalten der Überschuss an Ammoniak abgeblasen. Die verbleibende Reaktionslösung wurde in viel warmen Äther aufgenommen, wobei sich alles bis auf die Verharzungsprodukte klar löste.

Beim Einengen der getrockneten ätherischen Lösung kristallisierten farblose Nadeln aus; die Ausbeute betrug 5.201 g, was praktisch einer vollständigen Umsetzung gleichkommt. Nach zweimaligem Umkristallisieren (Methanol) war der Schmp. 99^0 .

3.320 mg Substanz: 7.204 mg CO_2 , 2.731 mg H_2O .

3.356 mg Substanz: 0.306 ccm N_2 ($22^0/710$ mm).

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (143.18)

Ber.:	C	58.84	H	9.15	N	9.78%
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:	C	59.21	H	9.20	N	9.85%
-------	---	-------	---	------	---	-------

2. Umsetzung zum

2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan (VIIb)

2 g 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-benzylamid (VIb) wurden sorgfältig getrocknet und in einem Bombenrohr 5 Stunden auf 200° erhitzt. Das dunkel gefärbte Reaktionsprodukt wurde nach dem Erkalten mit sehr viel Äther herausgelöst. Der Auszug bleibt relativ farblos; die ätherische Lösung wurde nun 3mal mit wenig 1n HCl ausgeschüttelt, wie üblich getrocknet und auf 20 ccm eingengt. Es fallen Nadeln aus, die aus Äther/Alkohol umkristallisiert wurden. Der Schmp. betrug 78-79°. Es handelt sich dabei um das Cyclopenten(1)-1-essigsäure-benzylamid (VIIIb). Ein Misch-Schmp. mit der gleichen in einer anderen Synthese dargestellten Verbindung ergab keine Depression.

Das Lösungsmittel wurde nun ganz abgezogen und die restliche Substanz fraktioniert destilliert. Es konnte mit einem Sdp. von 165-167°/0.2 Torr das 2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan (VIIb) isoliert werden. Die Ausbeute daran betrug 18% d.Th.

3.079 mg Substanz:	8.780 mg CO ₂ ,	2.300 mg H ₂ O.
3.526 mg Substanz:	0.211 ccm N ₂	(22°/722 mm).

C₁₄H₁₇NO (215.28)

Ber.:	C	78.11	H	7.96	N	6.51%
Gef.:	C	77.82	H	8.36	N	6.57%

2. Versuch.

1 g 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäure-benzylamid wurde in einem kleinen Kölbchen mit aufgesetztem Rückflusskühler 4 Stunden auf 200-230° erhitzt. Es war aber bei der üblichen Aufarbeitung kein Produkt zu erhalten, das dem erwarteten 2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan entsprochen hätte. Ein grosser Teil der Substanz war verharzt.

3. Versuch.

Gleicher Ansatz wie beim 2. Versuch. Eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf 110° während 5 Stunden liess das meiste des Ausgangsmaterials bei der üblichen Aufarbeitung und Destillation unverändert wiedergewinnen. Das erwartete Lactam konnte nicht festgestellt werden.

Umsetzung zum

2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octan (VIId)

2 g 2-Hydroxy-cyclopentan-1-essigsäureamid (VIc) wurden in einer Trockenspistole bei 60⁰ sorgfältig getrocknet und sodann in einem Bombenrohr 8 Stunden auf 260-290⁰ erhitzt.

Das braun-schwarze Reaktionsprodukt war zu einem beträchtlichen Teil zer-
setzt und verharzt. Es wurde in einem Flüssigkeitsextraktor mit Äther behandelt.
Die ätherische Lösung wurde nun mit Hilfe einer sehr kleinen Al₂O₃ (Merck)-Säule
von Farbstoffen befreit und dann mit 10 ccm 2n HCl geschüttelt, gewaschen, ge-
trocknet und auf wenige ccm eingeengt. Es zeigten sich keine Kristalle. Nach Ab-
ziehen des restlichen Äthers blieb ein gelbliches Öl, das nicht zur Kristallisation
zu bringen war.

Diese Substanz wurde, um sie zu identifizieren, mit LiAlH₄ (wie auf Seite 61
angegeben) reduziert. Das aus der ätherischen Lösung des Reaktionsproduktes dar-
gestellte Pikrat hatte einen Schmp. 112-114⁰ und war damit mit dem auf eine
andere Art gewonnenen Produkt gleicher Konstitution identisch.

B. Reduktionen mit Lithiumaluminiumhydrid

1. Zu 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.]-octanen (X)

2-Phenyl-2-aza-bicyclo-[0.3.3.]-octan (Xa)

1 g 2-Phenyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octan (VIIa) wurde in 100 ccm
trockenen Äthers gelöst und diese Lösung tropfenweise in 50 ccm 1m LiAlH₄-Lö-
sung in Äther gegeben. Nach 8stündigem weiteren Sieden wurde das überschüssige
LiAlH₄ und der gebildete Komplex mit Wasser unter Rückfluss des Äthers zerstört
und nach Zugabe von 10proz. Sodalösung auf der Schüttelmaschine mehrere Male
ausgeäthert. Die Auszüge wurden mit H₂O gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet.

Zur Reinigung des Reaktionsproduktes wurde die auf etwa 20 ccm eingeengte
Lösung mit 2n HCl ausgeschüttelt, der wässrige Auszug mit Soda wieder alkalisch
gemacht und nochmals ausgeäthert. Der Ätherauszug wurde gewaschen, getrock-
net und am Ende das Lösungsmittel abgezogen. Es resultierte ein gelblich gefärb-
tes Öl, das nicht zur Kristallisation zu bringen war. Die Ausbeute betrug 68 % d.Th.

Dieses Produkt wurde in Äther zum Pikrolonat umgesetzt, das nach mehrmali-
gem Umkristallisieren aus Alkohol und Aceton in feinen gelben Nadeln gewonnen
wurde. Der Schmp. betrug 194⁰.

5.668 mg Substanz: 12.801 mg CO₂, 2.630 mg H₂O.
3.631 mg Substanz: 0.523 ccm N₂ (25⁰/721 mm).

C₂₃H₂₅N₅O₅ (451.47)

Ber.:	C	61.17	H	5.58	N	15.51 %
Gef.:	C	61.63	H	5.20	N	15.65 %

2-Benzyl-2-aza-bicyclo-[0.3.3.] -octan (Xb)

1 g 2-Benzyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan (VIIb) wurden in 80 ccm trocknen Äthers gelöst und zu 50 ccm 0.6 m LiAlH₄-Lösung langsam bei Siedetemperatur eingetropt. Nach 8 Stunden wurde das Reaktionsprodukt wie üblich mit Wasser und anschliessend mit 10proz. Sodalösung zersetzt und ausgeäthert. Nach der wie im vorigen Versuch beschriebenen Reinigung blieb nach völligem Abzug des Lösungsmittels ein leicht gelblich gefärbtes Öl, das nicht zur Kristallisation zu bringen war. Die Ausbeute betrug 71 %.

Das Produkt wurde nun in ätherischer Lösung mit ätherischer Pikrinsäurelösung gefällt, einige Tage im Eisschrank stehen gelassen und dann zweimal aus Äthanol/Methanol umkristallisiert. Die schön gelb gefärbten Kristalle zeigten einen Schmp. von 103-105⁰. Sie enthalten Pikrinsäure und Base im Verhältnis 1:1.

4.159 mg Substanz: 8.48 mg CO₂, 1.94 mg H₂O.
2.513 mg Substanz: 0.290 ccm N₂ (26⁰/740 mm).

C₂₀H₂₂N₄O₇ (430.41)

Ber.:	C	55.81	H	5.15	N	13.02 %
Gef.:	C	55.64	H	5.22	N	12.83 %

2-Methyl-2-aza-bicyclo-[0.3.3.] -octan (Xc)

0.8 g 2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan (VIIc) wurden in 100 ccm Äther gelöst und diese Lösung langsam in 50 ccm Äther, zu dem 20 ccm 1m LiAlH₄-Lösung gegeben waren, eingetropt. Diese Mischung wurde unter Rückfluss und gelegentlichem Dazugeben einer neuen Portion von festem LiAlH₄ erwärmt.

Nach Beendigung der Reaktion wurde die ätherische Lösung in der schon beschriebenen Weise zersetzt und durch Behandlung mit 2n HCl gereinigt. Die ätherische Lösung des gereinigten Reaktionsproduktes wurde getrocknet und mit ätherischer Pikrolonsäurelösung versetzt und kurze Zeit erwärmt. Erst nach einigen Tagen bildete sich ein Kristallinat von gelben Nadeln, das einige Male aus Methanol umkristallisiert den Schmp. 207⁰ zeigte.

3.635 mg Substanz: 7.330 mg CO₂, 1.916 mg H₂O.
4.094 mg Substanz: 0.674 ccm N₂ (24⁰/717 mm).

C₁₈H₂₃N₅O₅ (389.40)

Ber.:	C	55.52	H	5.95	N	17.98%
Gef.:	C	55.03	H	5.90	N	17.85%

Jodmethylat.

1 g 2-Methyl-2-aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan (VIc) wurden in 100 ccm Äther gelöst und wie oben der Reduktion unterworfen; die Aufarbeitung und Reinigung erfolgten ebenso. Die ätherische Lösung des Reaktionsproduktes wurde im Überschuss mit Methyljodid versetzt und bei 25⁰ stehen gelassen. Es kristallisiert eine farblose Substanz, die mehrmals aus Aceton umkristallisiert wurde. Der Schmp. betrug 286-288⁰ (Zers.)

4.807 mg Substanz: 7.13 mg CO₂, 2.89 mg H₂O.
3.707 mg Substanz: 0.185 ccm N₂ (23⁰/719 mm).

C₉H₁₃NJ (267.16)

Ber.:	C	40.46	H	6.79	N	5.24%
Gef.:	C	40.48	H	6.73	N	5.44%

cis-2-Aza-bicyclo-[0.3.3.] -octan (Xd)

1.2 g 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.] -octan (VIId) vom Schmp. 49⁰ wurden in 50 ccm absolutem Äther gelöst und diese Lösung sehr langsam in eine Suspension von etwa 200 mg festem Lithiumalanat in 100 ccm Äther eingetropft. Nachdem alles zu Reduzierende in der Reduktionslösung war, wurde noch unter zweimaliger Zugabe von je 100 mg festem LiAlH₄ 8 Stunden erhitzt. Die Reaktionslösung wurde sodann in gewohnter Weise aufgearbeitet und gereinigt. Am Ende im Exikkator vom Lösungsmittel befreit, resultierte ein hellbraunes Öl, das nicht zur Kristallisation zu bringen war. Die Ausbeute war infolge der vorsichtigen Aufarbeitung gut (88%).

Zur nochmaligen Reinigung wurde die Base in einem kleinen Kölbchen mit angeblasenen Vorlagen destilliert. Das reine cis-2-Aza-bicyclo-[0.3.3.] -octan (Xd) ging zwischen 55-58⁰/15 Torr als wasserhelle, relativ leicht bewegliche Flüssigkeit, über. Die Verbindung raucht an der Luft und ist sehr hygroskopisch.

4.544 mg Substanz: 12.54 mg CO₂, 4.44 mg H₂O.
4.262 mg Substanz: 0.488 ccm N₂ (21⁰/710 mm).

C₇H₁₃N (111.18)

Ber.:	C	75.62	H	11.78	N	12.60%
Gef.:	C	75.31	H	10.93	N	12.42%

Pikrat.

Das aus 2-Aza-3-oxo-bicyclo-[0.3.3.]-octan nach obigem Verfahren gewonnene reine Reduktionsprodukt blieb mehrere Tage im Exsikkator über P_2O_5 stehen. Die Flüssigkeit war schwach gelblich gefärbt. Ausbeute 73%.

Um das Pikrat zu erhalten wurde wieder in Äther gelöst und mit ätherischer Pikrinsäure gefällt. Nach Umkristallisation der Fällung aus Methanol zeigte das gelb gefärbte Salz einen Schmp. von 111-114⁰ (bei der Ausführung der Schmelzpunktsbestimmung muss ab einer Temperatur von 100⁰ ungewöhnlich langsam erhitzt werden, da ansonsten sehr ungenaue Werte erhalten werden).

4.180 mg Substanz: 7.013 mg CO_2 , 1.945 mg H_2O .
4.569 mg Substanz: 0.721 ccm N_2 (23⁰/712 mm).

$C_{13}H_{16}N_4O_7$ (340.29)

Ber.:	C	45.88	H	4.74	N	16.85%
Gef.:	C	45.78	H	5.20	N	17.05%.

Pikrolonat.

Ein Teil der obigen Ätherlösung wurde mit ätherischer Pikrolonsäurelösung versetzt und das beim sehr starken Einengen langsam auskristallisierende Pikrolonat 2mal aus Methanol umkristallisiert. Es zeigte den Schmp. 203-204⁰.

2.301 mg Substanz: 4.60 mg CO_2 , 1.24 mg H_2O .
4.488 mg Substanz: 0.737 ccm N_2 (26⁰/753 mm).

$C_{17}H_{21}N_5O_5$ (375.38)

Ber.:	C	54.39	H	5.64	N	18.60%
Gef.:	C	54.56	H	6.03	N	18.57%.

Jodmethylat des 2-Methyl-2-aza-bicyclo-[0.3.3.]-octans (VIIc) aus 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.]-octan

Eine Lösung von 400 mg 2-Aza-bicyclo-[0.3.3.]-octan (VIId) in 20 ccm absolutem Äther wurde mit einem grossen Überschuss Methyljodid etwa $\frac{1}{2}$ Stunde auf 30-35⁰ am Rückfluss erwärmt. Das Jodmethylat der am Stickstoff methylierten Verbindung fällt dabei langsam aus. Die Fällung wird im Eisschrank vervollständigt. Nach einmaligem Umkristallisieren ist die Verbindung rein. Der Schmp. beträgt 285-288⁰ (unter Braunfärbung und Zers.).

5.239 mg Substanz: 0.241 ccm N_2 (22⁰/729 mm).

$C_9H_{18}NJ$ (267.16)

Ber.:	N	5.24%;	Gef.:	5.10%.
-------	---	--------	-------	--------

Die Identität dieser Substanz mit jener auf einem anderen Weg gewonnenen (Seite 61) wurde durch Vergleich der IR-Spektren kontrolliert.

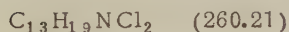
2. Zu β -Cyclopenten(1)-N-äthyl-aminen (IX)

β -Cyclopenten(1)-N-äthyl-anilin (IXa)

1 g Cyclopenten(1)-1-essigsäure-anilid (VIIIa) wurden in 100 ccm abs. Äther gelöst und mit 0.5 g festem LiAlH_4 versetzt. Diese Mischung wurde 40 Stunden unter gelegentlicher Zugabe einer weiteren kleinen Portion festem LiAlH_4 am Rückfluss zum Sieden erhitzt.

Das Reaktionsprodukt wurde wie im vorigen Versuch aufgearbeitet, gereinigt und im Exsikkator über Phosphorpentoxid eingeengt. Es scheiden sich die sehr langen farblosen Nadeln des Dihydrochlorids ab. Diese wurden aus konz. HCl umkristallisiert und nach dem Absaugen über P_2O_5 bei Zimmertemperatur i. Vak. getrocknet. Der Schmp. betrug 127° (Zers.). Die Ausbeute war 82%, berechnet auf die Oxo-Verbindung.

4.203 mg Substanz:	9.138 mg CO_2 ,	2.797 mg H_2O .
3.343 mg Substanz:	0.167 ccm N_2	($26^\circ/718$ mm)
31.792 mg Substanz:	34.585 mg AgCl .	



Ber.:	C	59.99	H	7.36	N	5.38	Cl	27.25%
Gef.:	C	59.33	H	7.44	N	5.38	Cl	26.91%

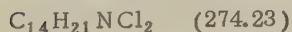
β -Cyclopenten(1)-N-äthyl-benzylamin (IXb)

1 g Cyclopenten(1)-1-essigsäure-benzylamid (VIIIb) wurden in 200 ccm absolutem Äther gelöst und normal mit LiAlH_4 reduziert.

Die gereinigte und auf ein kleines Volumen eingeengte ätherische Lösung des Reaktionsproduktes wurde nun mit 3 ccm halbkonzentrierter HCl digeriert; die abgetrennte wässrige Phase wurde von einigen dunkel gefärbten Zersetzungsprodukten abgesaugt und im Exsikkator über P_2O_5 und NaOH eingeengt; es schieden sich weisse Kristalle des Dihydrochlorids ab, die aus methanolischer HCl umkristallisiert wurden.

Der Schmp. betrug $210-212^\circ$ (Zers.). Die Ausbeute war 62% auf das nicht umkristallisierte Produkt bezogen.

4.230 mg Substanz:	9.573 mg CO_2 ,	3.194 mg H_2O .
4.072 mg Substanz:	0.200 ccm N_2	($25^\circ/719$ mm).



Ber.:	C	61.32	H	7.72	N	5.11%
Gef.:	C	61.76	H	8.44	N	5.32%

β -Cyclopenten(1)-N-äthyl- ω -stearylamin (IXc)

1 g Cyclopenten(1)-1-essigsäure-stearylamid (VIII f) wurde in 200 ccm Äther gelöst und mit einer überschüssigen 1 m LiAlH₄-Lösung reduziert. Das gereinigte Reduktionsprodukt wurde im Exikkator vom anhaftenden Lösungsmittel völlig befreit. Es bleibt ein Öl, das nicht zur Kristallisation zu bringen ist.

Dieses Öl wurde in ätherischer Lösung mit einem geringen Überschuss an Pikrolonsäure versetzt, wobei nach einigen Tagen feine gelbe Nadeln des Pikrolonats fielen. Sie wurden mehrere Male zuerst aus Äther und dann aus Methanol umkristallisiert. Der Schmp. betrug 133⁰ (Zers.). Die Ausbeute berechnete sich zu 64% d.Th.

4.198 mg Substanz: 10.328 mg CO₂, 3.485 mg H₂O.
3.439 mg Substanz: 0.356 ccm N₂ (26⁰/709 mm).

C₃₅H₅₇N₅O₅ (627.85)

Ber.:	C	66.96	H	9.15	N	11.16%
Gef.:	C	67.14	H	9.29	N	11.01%

Hydrierung des 9-Methyl- $\Delta^{4.5}$ -cyclopenteno-homo-carbostyrils (XXVII)
zum 9-Methyl-4.5-cyclopentano-homo-carbostyril (XXVIII) mit Pt/H₂

300 mg 9-Methyl- $\Delta^{4.5}$ -cyclopenteno-homo-carbostyril, das nach A.BER-THO⁶⁴⁾ dargestellt wurde, wurden in 40 ccm 3mal ausgefrorenem Eisessig gelöst und mit 60 mg PtO₂-Katalysator bei 20⁰ an der Schüttelmaschine hydriert. Nach etwa 3½ Stunden war die berechnete Menge H₂ aufgenommen. Das Reaktionsprodukt wurde nun vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Exsikkator weitgehendst abgezogen. Der farblose, flüssige Rückstand wurde nun in 50 ccm Äther aufgenommen und mit 2n HCl geschüttelt, der Äther abgetrennt, die Lösung getrocknet und auf ein kleines Volumen eingeeengt. Es zeigen sich die Kristalle des 9-Methyl-4.5-cyclopentanohomo-carbostyrils, die aus Methanol umkristallisiert wurden, bis sie einen konstanten Schmp. von 136⁰ hatten. Die Ausbeute betrug 51% d.Th.

3.320 mg Substanz: 0.200 ccm N₂ (22⁰/720 mm).

C₁₄H₁₇NO (215.28)

Ber.:	N	6.51%
Gef.:	N	6.60%

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) V.Prelog und S.Szpilfogel, *Helv.chim.Acta* XXV, 1306 (1942).
- 2) A.Rothen und L.C.Craig, *J.Amer.chem.Soc.* 65, 1102 (1943).
- 3) V.Prelog und S.Szpilfogel, *Helv.chim.Acta* XXVIII, 178 (1945).
- 4) A.Treibs und D.Dinelli, *Liebigs Ann.Chem.* 517, 152-169 (1935).
- 5) E.Müller, „Neuere Anschauungen der org.Chemie“ (1957), S.44, 139.
- 6) G.Schröter, *Liebigs Ann.Chem.* 426, 2 (1922).
- 7) J.W.Barrett u. R.P.Linstead, *J.chem.Soc. (London)* 1935 I, 436; 1935 II, 1069; 1936 I, 611.
- 8) H.D.Orloff, *Chem.Reviews* 1954, 414.
- 9) A.C.Cope, W.R.Schmitz u. R.D.Braun, *Trans.Faraday Soc.* 46, 146 (1950);
J.Amer.chem.Soc. 72, 3056 (1950).
- 10) R.C.Elderfield, „Heterocyclic Compounds“ Vol 1, Seite 258.
- 11) B.Bailey, R.D.Haworth und J.McKenna, *J.chem.Soc. (London)* 1954, 967.
- 12) E.Ju-Hwa Chu, *Chem and Ind.* 8, 115 (1948), Biotin and Related Compounds.
- 13) S.W.Pelletier u. D.M.Locke, *J.Amer.chem.Soc.* 79, 4534 (1957).
- 14) H.Booth, F.E.King, J.Parnik und R.L.Whitehead, *Chem. and Ind.* 1956/1, 466.
- 15) R.Huisgen u. H.Walz, *Ber.dtsch.chem.Ges.* 89, 2620 (1956).
- 16) F.Knoop u. H.Oesterlin, *Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem.* 148, 309 (1925).
- 17) J.Tafel, *Ber.dtsch.chem.Ges.* 22, 1862 (1889).
- 18) B.Emmert, *Ber.dtsch.chem.Ges.* 40, 913 (1907).
- 19) Fa. Hoffmann-La Roche u. Co, *Dtsch.Reichs-Pat. Nr.* 609 244;
C.A. 29, 3116 (1935).
- 20) R.Frank u. W.R.Schmitz, *Org.Syntheses* 27, 28 (1947).
- 21) Y.Hachihama u. I.Hayashi, *Technology Rep. of the Osaka Univ. Vol 4*,
(Nr. 108) 176 (1954); *C* 21, 5817 (1956).
- 22) W.S.Emerson, *Org.Reactions*, Vol IV, Seite 174 ff.
- 23) R.P.Linstead u. E.M.Meade, *J.chem.Soc. (London)* 1934/2, 940.
- 24) E.Krell, *Chem.Technik* 5, 581-87 (1953).
- 25) A.Bertho, *Chem.Ber.* 90, 32 (1957).
- 26) H.Meyer, *Mh.Chem.* 20, 717 (1899).
- 27) R.Fittig und Mitarb., *Liebigs Ann.Chem.* 256, 149, 152, 155 (1889).
- 28) B.Emmert u. E.Meyer, *Ber.dtsch.chem.Ges.* 54, 211 (1921).
- 29) A.Willemart u. A.Pernot, *Bull.Soc.chim.France* 1953, 324.
- 30) M. u. M.Polonovsky, *Bull.Soc.chim.France* [4] 31, 1201 (1922).
- 31) O.Wallach, *Ber.dtsch.chem.Ges.* 29, 2963 (1896).
- 32) W.Hückel u. W.Gelmroth, *Liebigs Ann.Chem.* 514, 243 (1932).
- 33) W.Reppe, *Liebigs Ann.Chem.* 596, 174, 198 ff. (1955); *Angew.Chem.* 1953,
577.
- 34) E.Späth u. J.Lintner, *Ber.dtsch.chem.Ges.* 69, 2727 (1936).

- 35) S.McElvain u. F.Vozza, J.Amer.chem.Soc. 71, 896 (1949).
- 36) J.K.Jurjew u. J.G.Wendelstein, C.1956, 5542.
- 37) B.Puetzer, L.Katz u. L.Horwitz, J.Amer.chem.Soc. 74, 4959 (1952).
- 38) H.Bredereck u. R.Gompper, Ber.dtsch.chem.Ges. 88, 1352 (1955).
- 39) W.Theilacker u. H.Kalenda, Liebigs Ann.Chem. 584, 87 (1953).
- 40) A.Uffer u. E.Schlittler, Helv.chim.Acta, 31, 1397 (1948).
- 41) N.G.Gaylord, „Reduction with complex metal-hydrides“ New York, 1956.
- 42) W.G.Brown, Org. Reactions, Vol, VI, Seite 479 ff.
- 43) G.Wittig, Liebigs Ann.Chem. 594, 4, 10 (1955).
- 44) W.Brügel, „Einführung in die IR-Spektroskopie“ Darmst, 1957.
- 45) W.Schneider, Liebigs Ann.Chem. 590, 156, 162 (1954).
- 46) J.M.Brierly, R.Sealock u. H.Diehl, C. 1955, 11587.
- 47) W.C.Price, Nature (London), 170, 490 (1952).
- 48) H.Lenormant, Ann.Chimie [12] 5, 459 (1950).
- 49) R.Huisgen, H.Brade u.a., Chem.Ber. 90, Nr.8, 1437 (1957).
- 50) R.Mecke u. R.Mecke, Ber.dtsch.chem.Ges. 89, 343 (1956).
- 51) L.S.Bellamy, „IR Spektrum und chemische Konstitution“ Darmst. 1955.
- 52) J.Fabian, M.Legrand u. P.Poirier, Bull.Soc.chim.France 1956, 1499.
- 53) A.Gierer, Z.Naturforsch. 8b, 658 (1953).
- 54) H.U.May u. H.Brockmann, Ber.dtsch.chem.Ges. 88, 420 (1955).
- 55) R.E.Richards u. H.W.Thompson, J.chem.Soc. (London) 1947, 1249.
- 56) W.Schneider, Ber.dtsch.chem.Ges. 89, 764 (1956).
- 57) A.Bertho u. H.Kurzmann, Chem.Ber. 90, 2322 (1957).
- 58) F.Micheel u. B.Schleppinghoff, Ber.dtsch.chem.Ges. 88, 763 (1955).
- 59) R.Huisgen, W.Rapp, L.Ugi u. H.Walz, Liebigs Ann.Chem. 586, 52 (1954).
- 60) R.B.Corey, J.Amer.chem.Soc. 60, 1598 (1938).
- 61) R.S.Mullikan, J.chem.Physics 7, 14, 121 ff. (1929).
- 62) R.T.Arnold u. Mitarb., J.Amer.chem.Soc. 74, 368 (1952); 72, 2728 (1950).
- 63) L.Pauling u. R.B.Corey, Proc.nat.Acad.Sci. USA 37, 205 (1951).
- 64) A.Bertho, Angew.Chem. 67, 515 (1955); Chem.Ber. 90, 31 (1957).
- 65) L.W.Covert u. H.Adkins, J.Amer.chem.Soc. 54, 4116 (1932).
- 66) A.Bertho, Liebigs Ann.Chem. 569, 4 (1950).

Lebenslauf

Ich wurde am 8. September 1925 in München als Sohn des Studienrates Georg Rödl geboren. Besuchte vom Mai 1932 bis Mai 1936 die Volksschule und anschliessend bis 1943 das Wittelsbacher Gymnasium in München.

Im Mai 1943 wurde ich zum Reichsarbeitsdienst und nachfolgend zur Wehrmacht eingezogen. Ende 1945 aus der Kriegsgefangenschaft entlassen, holte ich im Juli 1946 im Rahmen eines Förderungskurses mein Abitur nach.

Anschliessend leistete ich die damals obligatorischen Wiederaufbaudienste zuerst an der Universität und dann von Anfang 1947 bis Juli 1947 am Chemischen Institut der Universität München. 1948 begann ich das Chemiestudium dort mit dem anorganischen Grundpraktikum. 1951 legte ich die Vordiplomprüfung ab und 1954 erhielt ich das Diplom. Seit dieser Zeit bis Mitte 1958 war ich mit der Ausführung der Promotionsarbeit beschäftigt. Mein Studium ergänzte ich durch mehrmalige längere Tätigkeiten in Industrielabors, vor allem bei den Farbenfabriken Bayer in Leverkusen.

